

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

DÉFICITS COGNITIFS POST-OPÉRATOIRES ET CHIRURGIE DE
REVASCULARISATION CORONARIENNE: ESSAIS CLINIQUES D'UN
NOUVEAU MÉDICAMENT (MC-1) POSSÉDANT DES EFFETS
NEUROPROTECTEURS AUPRÈS DE PATIENTS PRÉSENTANT DES
FACTEURS DE RISQUE ÉLEVÉS DE SUBIR DES DOMMAGES LORS DE
L'INTERVENTION

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN PSYCHOLOGIE

PAR

PASCALE GINGRAS

AVRIL 2009

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier très chaleureusement mon directeur de recherche, le docteur Gilles Dupuis, professeur titulaire au département de psychologie de l'UQÀM, sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Je le remercie particulièrement pour son inestimable soutien, sa grande disponibilité et aussi de m'avoir fait bénéficier de sa riche expertise. Je remercie aussi Mesdames Diane Leclerc, Sophie Robichaud et Micheline Roy, respectivement infirmière de recherche et inhalothérapeutes, travaillant au département d'anesthésie-réanimation de l'Institut de cardiologie de Montréal, pour leur précieuse collaboration tout au long du recrutement des patients.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES TABLEAUX.....	vi
RÉSUMÉ	vii
CHAPITRE I	
PROBLÉMATIQUE ET RECENSION DES ÉCRITS	1
1.1 Déficits neurologiques et cognitifs découlant de la chirurgie de pontage coronarien	1
1.1.1 Les déficits cognitifs observés	3
1.1.2 Obstacles à la caractérisation des déficits cognitifs observés	8
1.1.3 Synthèse de la nature des fonctions cognitives touchées	10
1.1.4 Le consensus de 1995.....	12
1.2 Étiologie des déficits cognitifs observés.....	12
1.2.1 L'hypothèse des micro-embolies	13
1.2.2 La circulation extracorporelle	13
1.2.3 Autres facteurs sous-tendant les déficits cognitifs observés.....	17
1.3 Un nouveau médicament, le MC-1	23
CHAPITRE II	
BUT DE LA RECHERCHE ET HYPOTHÈSES	25
2.1 But de la recherche.....	25
2.2 Hypothèses	25

CHAPITRE III	
MÉTHODOLOGIE.....	27
3.1 Sujets.....	27
3.1.1 Population totale	27
3.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	27
3.1.3 Population évaluable	30
3.1.4 Composition de la population évaluable	30
3.2 Méthode de cueillette des données, instruments et mesures à effectuer	32
3.2.1 Cueillette des données.....	32
3.2.2 Instruments de mesure	32
3.2.3 Mesures à effectuer	36
3.3 Procédure.....	37
3.4 Devis de recherche et analyse des données.....	41
3.4.1 Devis	41
3.4.2 Objectifs	41
3.4.3 Niveau de signification	42
3.4.4 Analyses des données.....	42
CHAPITRE IV	
RÉSULTATS	44
4.1 Caractéristiques démographiques et antécédents médicaux et chirurgicaux	44
4.1.1 Caractéristiques démographiques	44
4.1.2 Antécédents médicaux (facteurs de risque) et chirurgicaux	45
4.2 Échelle NIHSS	46
4.3 Mini mental (MMSE).....	48
4.4 Tests neuropsychologiques et psychologiques.....	49

CHAPITRE V	
DISCUSSION	52
CONCLUSION	58
APPENDICE A	59
RÉFÉRENCES	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
3.3	Tests utilisés et présentés en fonction de l'ordre de passation.....	40
4.1.1	Caractéristiques démographiques de la population évaluable.....	44
4.1.2.1	Facteurs de risque associés aux patients – population évaluable.....	45
4.1.2.2	Nombre de facteurs de risque associés aux patients – population évaluable.....	46
4.2	Résultats obtenus à l'échelle NIHSS – population évaluable.....	47
4.3	Résultats obtenus au MMSE – population évaluable.....	48
4.4	Résultats obtenus aux tests neuropsychologiques et psychologiques.....	49

RÉSUMÉ

Les complications neurologiques et les déficits cognitifs sont très préoccupants en chirurgie cardiaque. Cette étude se propose d'évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament expérimental, le MC-1, afin de mesurer ses effets neuroprotecteurs auprès de sujets susceptibles de subir des séquelles cognitives à la suite d'une chirurgie de pontage coronarien. Ainsi, la performance cognitive à une batterie de tests neuropsychologique et psychologiques d'un groupe de patients considérés comme étant à haut risque sera évaluée. Il est postulé que les patients qui recevront le traitement obtiendront une performance significativement supérieure à celle offerte par d'autres patients ne recevant pas le traitement. Pour ce faire, 843 sujets provenant de 42 hôpitaux nord-américains (incluant l'Institut de Cardiologie de Montréal) ont été recrutés et ont été répartis aléatoirement en trois groupes. Le premier groupe est composé de 279 sujets subissant un pontage coronarien et recevant 250 mg par jour du médicament, le deuxième groupe se compose de 285 sujets subissant un pontage coronarien et recevant 750 mg par jour de MC-1. Enfin, le troisième groupe est composé de 279 sujets qui subissent aussi un pontage coronarien mais qui ne reçoivent aucune dose du médicament à l'étude (groupe contrôle placebo).

Les résultats obtenus montrent que le MC-1 posséderait un certain effet neuroprotecteur chez des patients devant subir une chirurgie de pontage coronarien lorsque l'on compare leur performance à celle offerte par un groupe contrôle. Ainsi, les patients recevant l'une ou l'autre des deux doses du médicament voient leur rendement amélioré à une épreuve neurologique et une épreuve cognitive. De plus, les patients qui ont reçu la dose la plus élevée obtiennent un meilleur rendement, 3 mois après la chirurgie, à une tâche psychomotrice. D'autres essais seront nécessaires dans le but de confirmer la pertinence de ces résultats, notamment au plan neuropsychologique.

Mots clés: déficits cognitifs, chirurgie de pontage coronarien, circulation extracorporelle, médicament, effet neuroprotecteur, tests neuropsychologiques, neuropsychologie, protection du cœur.

CHAPITRE I

PROBLÉMATIQUE ET RECENSION DES ÉCRITS

1.1 Déficits neurologiques et cognitifs découlant de la chirurgie de pontage coronarien

Les maladies cardiovasculaires constituent la plus importante cause de décès au Canada. Selon les données de la Fondation des maladies du cœur, un décès sur trois leur est attribuable. De plus, on note qu'environ 80% de la population canadienne présente au moins un facteur de risque associé à ces maladies (Fondation des maladies du cœur, 2000, 2003, 2007).

La chirurgie de revascularisation coronaire par pontage est une intervention couramment pratiquée dans le but de traiter efficacement la cardiopathie ischémique. Les progrès accomplis au cours des dernières décennies, tant au plan de la technologie qu'au plan de l'amélioration des techniques chirurgicales, ont contribué à la diminution du taux de mortalité des patients après ce type de chirurgie. De plus, ces progrès ont permis de réduire un des facteurs de morbidité potentiellement très débilitant, l'accident vasculaire cérébral (AVC), qui peut survenir durant ou après la chirurgie. La prévalence l'AVC a été réduite à des taux relativement bas qui varient entre 2% et 4% selon la majorité des études publiées (Arrowsmith et al., 2000; Bronster, 2006). La réduction marquée tant au plan de la mortalité que de la survenue de l'AVC a permis d'orienter les travaux de recherche vers d'autres facteurs de morbidité post-opératoire. C'est ainsi que de nombreux chercheurs se sont intéressés aux déficits cognitifs dont souffriraient un nombre considérable de patients à la suite d'une chirurgie de pontage coronarien. Par exemple, Russell et Bornstein (2005) rapportent que 6 semaines après la chirurgie, les déficits cognitifs observés chez les

patients seraient présents dans une proportion allant de 20% à 50% et qu'à 6 mois post-chirurgie, ils seraient encore notés dans une proportion de 10% à 30%.

Les complications neurologiques et les déficits cognitifs sont très préoccupants en chirurgie cardiaque. Au plan des problèmes neurologiques, on remarque de la désorientation chez 20% des patients de plus de 70 ans (Edmonds et Sehic, 1998). Une autre étude rapporte que 3% des patients observés présentent de la confusion post-opératoire (Ahlgren et Arén, 1998). Degirmenci et al. (1998) remarquent que la désorientation, la confusion et l'agitation observées chez des patients ayant subi une chirurgie de pontage sont associées à de l'hypoperfusion au niveau des lobes frontaux. De plus, d'autres auteurs notent que de 2,2% à 3% des patients à l'étude subissent un épisode de coma et que 2,1 % d'entre eux souffrent de delirium durant plus de 24 heures (Yao et al., 2000). Enfin, d'autres chercheurs soulignent que de 2,8% à 22,5% des patients examinés présenteront des atteintes non spécifiées au niveau du système nerveux central (SNC) (van Dijk, et al., 2000).

Au plan cognitif, l'analyse des résultats de recherche portant sur les déficits dont souffrent les patients après une chirurgie de pontage met en lumière d'une part, l'existence d'un consensus général sur l'apparition de déficits neuropsychologiques chez les patients opérés (Symes et al., 2000). D'autre part, bien qu'une forte majorité de chercheurs s'accordent sur l'existence de ces déficits au plan cognitif, peu d'études rapportent de manière consistante des résultats facilement comparables les uns par rapport aux autres. La nature des déficits rapportés par les chercheurs n'est pas souvent spécifié et il y a une variation considérable au plan de leur fréquence d'apparition (Bruce et al., 2008; Symes et al. 2000). En effet, des nombreuses études rapportent que la proportion de patients présentant des déficits cognitifs varierait entre 30% et 79% en ce qui concerne les suivis peu de temps après l'opération (Arrowsmith et al. 2000). Les résultats rapportés pour les suivis à plus long terme, c'est à dire entre 3 et 12 mois après la chirurgie, sont de même très variables et

difficiles à interpréter (Symes et al. 2000). Force est de conclure à la complexité de la situation quand il s'agit de dégager un portrait général et cohérent de la recension des écrits des 20 dernières années quant à la nature, l'incidence, la sévérité et la persistance dans le temps des atteintes cognitives découlant de la chirurgie. Cette difficulté à ne pouvoir mettre en commun les résultats de recherche rapportés à ce jour peut s'expliquer par la grande variabilité des méthodologies adoptées par les chercheurs afin de documenter les déficits observés. Ainsi, la nature et le nombre de tests neuropsychologiques utilisés diffèrent beaucoup d'une étude à l'autre. Les intervalles de temps où sont testés les patients (pré-chirurgie, post-chirurgie, suivis à long terme) sont aussi difficilement comparables. De plus, les caractéristiques personnelles des patients recrutés tel que l'âge, le niveau d'éducation et la présence ou l'absence d'état dépressif avant la chirurgie ne sont pas toujours similaires (Arrowsmith et al., 2000; Blumenthal et al., 1995; Newman, 1995; Symes et al. 2000). Enfin, cette difficulté peut aussi s'expliquer par la définition choisie par les auteurs pour qualifier un déclin cognitif (Keith et al. 2002) ainsi que par l'absence de groupe contrôle dans le cas de nombreuses études (Selnes et al. 2007).

1.1.1 Les déficits cognitifs observés

Newman et al. (2001) ont rapporté, dans une proportion importante, la présence de déficits cognitifs chez des patients qui ont subi une chirurgie de pontage coronarien. Cette étude prospective avait pour objectif d'évaluer l'impact du déclin cognitif observé chez des patients, quelques jours après la chirurgie, sur l'évolution de leurs fonctions cognitives sur une période de 5 ans. Les patients sont évalués avant la chirurgie, à l'hôpital; 1 jour avant leur congé (5 à 15 jours après la chirurgie) puis à 6 semaines, 6 mois et 5 ans post-chirurgie. Pour ce faire, 261 patients devant subir une chirurgie de pontage coronarien sont recrutés. Les patients ne diffèrent pas entre eux pour l'âge (moyenne de 61 ans), le sexe et le niveau d'éducation. Du nombre initial

de patients, 172 ont complété l'évaluation de 5 ans. La batterie de tests choisie pour évaluer les patients se composait du test de mémoire de Randt (rappel immédiat et différé d'une histoire, mémoire auditive verbale); du test de rétention visuelle de Benton (mémoire visuelle, orientation visuospatiale); du sous-test substitution de symboles du WAIS-III (vitesse motrice, coordination visuomotrice, attention soutenue, mémoire implicite); du sous-test empan de chiffres du WAIS-III (empan direct et indirect, mémoire de travail) et du test traçage de piste A et B (A: attention visuelle, exploration visuelle, vitesse psychomotrice et B: flexibilité cognitive).

Les résultats obtenus ont montré que 53% des patients présentent un déclin cognitif à la sortie de l'hôpital et que celui-ci persiste chez 36% d'entre eux 6 semaines plus tard. Ce déclin est toujours observé chez 24% des patients à 6 mois et il remonte à 42% 5 ans après l'intervention. L'état cognitif constaté au moment du congé des patients est un facteur prédictif du déclin observé à 5 ans ($p < 0.001$).

Ces résultats permettent de mieux comprendre les effets du déclin cognitif post-opératoire immédiat sur le fonctionnement cognitif à long terme. Ainsi, les patients qui présentent un déclin cognitif immédiatement après la chirurgie sont à risque élevé de présenter des déficits cognitifs à long terme ainsi qu'une réduction du fonctionnement cognitif général. De plus, le déclin cognitif immédiat est significatif au plan clinique puisqu'il représente un prédicteur du déclin cognitif à long terme. Néanmoins, les auteurs ne discutent pas de la nature des fonctions cognitives affectées. Ils utilisent des scores représentant des indices cognitifs pour effectuer leurs analyses statistiques. Pour calculer ces scores, une analyse factorielle est effectuée. L'analyse fait ressortir quatre facteurs indépendants 1-mémoire verbale et compréhension verbale; 2-abstraction et orientation visuospatiale; 3-attention et vitesse psychomotrice et 4-mémoire visuelle. Les scores obtenus en pré-opératoire pour ces quatre facteurs sont soustraits des scores de ces mêmes facteurs obtenus aux différents moments de mesure (6 semaines, 6 mois, 5 ans). Un déclin cognitif est

défini comme étant un déclin d'au moins un écart-type de la performance obtenue à l'un ou l'autre des quatre facteurs aux différents moments de mesure par rapport à la performance obtenue avant la chirurgie. Enfin, pour mesurer le déclin cognitif global, les indices cognitifs des quatre facteurs sont additionnés dans le but de constituer un indice cognitif unique (composite cognitive index). Le calcul de ce type d'indice est extrêmement fréquent dans la littérature portant sur les effets de la chirurgie cardiaque sur le déclin cognitif. Par contre, il ne nous est plus possible avec une telle mesure de pouvoir nuancer les résultats et discuter des différentes fonctions cognitives touchées. C'est ainsi que les auteurs ne reparlent plus, dans l'article, des quatre facteurs qu'en faisant simplement allusion aux «domaines cognitifs» touchés sans les préciser ou les nommer. Enfin, Newman et al. (2001) n'ont pas fait appel à un groupe contrôle. La présence d'un groupe contrôle aurait permis de déterminer comment le déclin cognitif observé chez des patients subissant une chirurgie de pontage se compare à tous changements cognitifs chez une population similaire pour l'âge, le sexe, le niveau de scolarité et l'état de santé mais qui n'aurait pas été opérés pour une chirurgie de pontage coronarien.

Dans la même veine que Newman et al. (2001), d'autres auteurs soulignent que la présence de déficits cognitifs 4 mois après la chirurgie de pontage serait un prédicteur d'un déclin cognitif 3 ans après la chirurgie (Zimpfer et al., 2004). Cette étude prospective avait pour but d'identifier les facteurs associés aux déficits neurocognitifs à long terme. Pour ce faire, les auteurs ont comparé la performance neurocognitive à long terme de patients subissant une chirurgie de pontage à celle d'un groupe contrôle ne subissant pas de chirurgie. Tous les patients sont évalués avant la chirurgie; 7 jours après la chirurgie; 4 mois et 3 ans après la chirurgie. Le groupe expérimental est composé de 104 patients devant subir une chirurgie de pontage. De ce nombre, 88 patients ont complété l'évaluation de la période de 3 ans. L'âge des patients varie entre 40 et 87 ans. Le groupe contrôle comprend 80 patients hospitalisés qui ne seront pas opérés. On ne mentionne pas combien de sujets contrôles ont complété

l'évaluation de la période de 3 ans ni si ces patients souffrent de problèmes cardiaques. L'âge des patients du groupe contrôle varie entre 40 et 86 ans. Les patients expérimentaux et contrôles ne diffèrent pas entre eux pour l'âge (moyenne de 64,1 ans et 63,4 ans respectivement), le sexe et le niveau d'éducation. La batterie de tests est constituée du mini mental (MMSE); du test traçage de piste A (la forme B n'est pas utilisée) ainsi que d'une mesure de la composante positive du potentiel évoqué auditif P300, d'une latence de 300 millisecondes (ms). Les patients doivent compter mentalement le nombre de fois qu'un signal sonore se fait entendre lors de l'enregistrement de cette mesure.

Le potentiel évoqué P300 est l'expression de l'activation d'un réseau neuronal touchant plusieurs structures corticales comme les aires d'associations des régions pariétales, temporales et du cortex préfrontal. Des connections avec l'hippocampe font également partie de ce réseau d'activation. La mesure de ce potentiel évoqué peut donc être utilisée comme étant un indicateur général du bon fonctionnement neurocognitif en raison des régions du cerveau impliquées (Zimpfer et al., 2004).

Les résultats obtenus après la chirurgie de pontage révèlent la présence, chez les patients opérés, d'un allongement persistant dans le temps de la latence de l'onde P300 lorsque leur rendement est comparé à celui qu'ils ont obtenu pour cette mesure avant l'opération (364 ± 36 ms). Ainsi, les auteurs observent que cette onde demeure significativement prolongée chez ces patients à 7 jours (381 ± 36 ms, $p=0.001$), 4 mois (378 ± 31 ms, $p=0.008$) et 3 ans après la chirurgie (379 ± 35 ms, $p=0.002$). Zimpfer et al., 2004, rapportent aussi que les résultats du groupe de patients opérés diffèrent significativement de ceux du groupe contrôle par rapport à l'allongement de l'onde P300 à 7 jours (contrôles = 363 ± 30 ms, $p=0.001$), à 4 mois (contrôles = 364 ± 34 ms, $p=0.002$) et 3 ans après la chirurgie (contrôles = 367 ± 31 ms, $p=0.003$). Notons que les patients opérés ne différaient pas significativement de ceux du groupe contrôle sur cette mesure prise avant la chirurgie.

Le déclin cognitif est défini dans cette étude comme étant une diminution d'au moins un écart-type de la performance mesurée aux différents intervalles de temps par rapport à la performance obtenue avant la chirurgie. En fonction de cette définition, les auteurs notent un dysfonctionnement neurocognitif chez 51,3% des patients 7 jours après l'opération, chez 48,8% des patients 4 mois plus tard ainsi que chez 50,0% d'entre eux 3 ans après la chirurgie de pontage. De plus, les auteurs rapportent que la performance des patients opérés au traçage de piste A, 3 ans après la chirurgie, est inférieure à celle qu'ils ont obtenue avant la chirurgie ($p < 0.001$). Une analyse de régression fait aussi ressortir une corrélation positive entre la mesure de l'onde P300 (allongée) chez les patients ayant subi la chirurgie de pontage et leur performance, 3 ans plus tard, au traçage de piste A ($R^2 = 0,452$; $p = 0,006$). Les résultats obtenus au MMSE ne sont pas significatifs. Finalement, Zimpfer et al. (2004) rapportent que des facteurs tel un déclin cognitif observé 4 mois après la chirurgie ($p < 0.001$), l'âge ($p = 0.012$) et la présence de fibrillation atriale ($p = 0.024$) constituent 3 prédicteurs indépendants des déficits neurocognitifs mesurés par le potentiel évoqué P300, auprès des patients, 3 ans après la chirurgie de pontage.

Les résultats obtenus dans cette étude ont permis l'identification de trois prédicteurs des déficits neurocognitifs observés à long terme chez ces patients. De plus, l'utilisation du potentiel évoqué P300 a permis de démontrer que des patients ayant subi une chirurgie de pontage sont susceptibles de présenter un dysfonctionnement neurocognitif à 7 jours, 4 mois et 3 ans plus tard. Les auteurs proposent que l'emploi de cette technique serait une bonne alternative aux batteries de tests qui sont plus longues à administrer et où l'on observe des effets d'apprentissage lors des différents moments de mesure (Zimpfer et al., 2004). Cependant, à l'instar de l'étude de Newman et al. (2001), les auteurs ne s'attardent pas sur la nature des fonctions cognitives perturbées et n'en parlent pas dans la présentation de leurs résultats ou dans la discussion. De plus, l'utilisation de la partie B du test traçage de piste aurait été intéressante puisque les résultats présentés par les auteurs démontrent que les

patients qui ont subi une chirurgie de pontage présenteraient un certain niveau de dysfonctionnement cognitif qui se manifeste jusqu'à 3 ans après l'opération. L'emploi de la partie B aurait pu permettre d'obtenir plus d'information par rapport à ce dysfonctionnement puisque cette composante du test, en plus d'évaluer l'attention, mesure surtout la flexibilité cognitive.

1.1.2 Obstacles à la caractérisation des déficits cognitifs observés

L'analyse des résultats de recherche portant sur les déficits cognitifs dont souffrent les patients fait ressortir le peu d'attention porté à la nature des fonctions cognitives touchées après une chirurgie de pontage coronarien. Les chercheurs insistent surtout sur la définition de ce que pourrait être un déclin cognitif au niveau de la présentation et de la discussion de leurs résultats. Par exemple, un déclin peut être défini par l'obtention d'une performance, après la chirurgie, de 20% inférieure à celle obtenue en pré-opératoire et ce, à 20% ou plus des tests de la batterie. Une autre manière de définir un déclin est de considérer qu'une performance est déficitaire si elle est inférieure d'au moins un écart-type à celle mesurée au niveau de base à trois tests ou plus. Le choix du nombre de tests retenus est ici arbitraire et dépend des choix méthodologiques des auteurs.

Il existe d'autres facteurs méthodologiques qui expliquent pourquoi il est difficile d'appréhender la nature des fonctions atteintes lorsqu'on se penche sur la présentation et la discussion des résultats de recherche obtenus en chirurgie cardiaque. En effet, l'utilisation très fréquente d'indices cognitifs, qui donnent une mesure unique et globale des résultats obtenus aux différents tests, ne permet pas de décrire chacune des fonctions cognitives impliquées. On présente plutôt les résultats globalement en précisant s'il y a oui ou non un déclin cognitif chez les patients mais sans dire, par exemple s'il y a un problème au niveau de la mémoire, des fonctions exécutives, de

l'attention, des processus visuoconstructifs, du langage, etc. C'est ainsi que les différents auteurs s'expriment presque toujours en termes de «domaines cognitifs» ou de «fonctionnement neurocognitif» déficitaire ou pas sans jamais décrire et détailler les fonctions impliquées.

Enfin, il arrive souvent que ces études décrivent dans leurs méthodologies les tests neuropsychologiques qui seront utilisés mais, par la suite, elles ne présentent pas les résultats obtenus à ces tests dans leurs écrits (Diegeler et al., 2000; Newman et al., 2001; van Dijk et al., 2002). Il n'est pas aisé dans ce contexte de discuter de la nature des fonctions atteintes puisque les nombreux travaux de recherche ne présentent pas leurs résultats de manière à ce que cette information soit disponible. Une explication pourrait peut être rendre compte, du moins en partie, de ce constat. Ainsi, l'évaluation de patients avec une batterie de tests neuropsychologiques en recherche cardiologique n'a pas les mêmes buts que l'évaluation neuropsychologique en clinique où l'accent est surtout mis sur la quantification et l'analyse des fonctions cognitives touchées ou préservées. Par la suite, les résultats aux tests (très souvent standardisés) permettent d'évaluer la performance du sujet et de la comparer à celle obtenue par un groupe d'autres personnes dont l'âge et le niveau d'éducation sont similaires. En recherche cardiologique, on s'intéresse surtout à la différence ou à un changement significatif de la performance du patient à différents moments dans le temps en fonction, par exemple, d'un traitement ou de certaines variables médicales. On cherche donc surtout à savoir si la performance globale a été affectée par le traitement (Newman, 1995).

1.1.3 Synthèse de la nature des fonctions cognitives touchées

Dans le but de cerner quelles sont les fonctions cognitives les plus touchées à la suite d'une chirurgie de pontage, Symes et al. (2000) ont examiné les batteries de tests utilisées dans de nombreuses études (n=27) publiées entre 1982 et 1998. Ces études portaient toutes sur les effets de la chirurgie de pontage sur les fonctions cognitives des patients. Comme mentionné auparavant, la nature des fonctions touchées est rarement précisée. Par exemple, les résultats sont rapportés, sous forme de pourcentage de patients présentant un déclin cognitif en fonction d'un indice composé regroupant différents «domaines cognitifs». Il ressort de l'analyse de Symes et al. (2000) que les fonctions les plus fréquemment touchées sont la mémoire verbale et la mémoire visuelle, l'attention et les fonctions psychomotrices. Symes et al. (2000) montrent aussi que d'autres fonctions cognitives sont peu mesurées par ces études. Il s'agit des fonctions visuoconstructives, langagières et exécutives. Les auteurs remarquent que les déficits cognitifs rapportés dans la littérature à la suite d'une chirurgie de pontage ressemblent aux troubles cognitifs légers (MCI) décrits dans la littérature neuropsychologique. Bien que les troubles cognitifs légers n'interfèrent généralement pas au niveau des activités de la vie quotidienne et des activités instrumentales complexes (usage du téléphone, gestion des médicaments, etc.), ils se caractérisent par une certaine détérioration cognitive objectivée par une évaluation clinique où des tests neuropsychologiques standardisés sont utilisés. Les troubles cognitifs légers peuvent toucher différentes fonctions cognitives, notamment la mémoire. De plus, le patient affecté par un trouble cognitif léger offrira un rendement inférieur à celui offert par un groupe de référence équivalent pour l'âge et le niveau de scolarité. (Gauthier et al. 2006). Enfin, Symes et al. (2000) notent qu'il est difficile de mettre en commun les résultats des recherches recensées dans leur étude et ils ajoutent que la nature, l'incidence et le degré de sévérité des atteintes cognitives à la suite d'une chirurgie de pontage sont loin d'être des aspects résolus. Ils insistent aussi

sur la nécessité d'utiliser une batterie de tests commune à l'ensemble des chercheurs dans le but d'évaluer les patients et de pouvoir comparer les résultats obtenus.

Une récente étude publiée en juillet 2008 par Bruce et ses collègues refait, à l'instar de Symes et al. (2000), une analyse des batteries de tests employées dans de nombreuses recherches (n=25) publiées entre 1998 et 2007. Les auteurs en arrivent à un constat quasi similaire à celui de Symes et ses collaborateurs 8 ans plus tard. Ainsi, les fonctions cognitives qui sont les plus affectées sont la mémoire verbale, l'attention et la psychomotricité. Les auteurs soulignent aussi qu'au niveau du langage, l'expression verbale (dénomination et évocation) semble être une autre fonction touchée par les effets de la chirurgie de pontage contrairement à ce que Symes et al. (2001) ont rapporté. Il est possible de penser que des efforts ont été faits au cours des dernières années pour étudier le langage. Bruce et al. (2008) font également ressortir le fait que les résultats de recherche sont très difficiles à comparer les uns par rapport aux autres et qu'il est ardu de déterminer à quel point les conséquences de la chirurgie de pontage ont un rôle à jouer au niveau des déficits cognitifs rapportés. Bruce et al. (2008) ainsi que Symes et al. (2000) font de plus ressortir d'importants aspects méthodologiques qui sont en grande partie responsables des lacunes observées. Il s'agit: 1- de l'absence de consensus ou de consistance dans le choix des tests; 2- du ou des domaines cognitifs à évaluer; 3- des intervalles de temps où sont testés les patients et 4- de la définition de ce qu'est un déclin cognitif. Ces 4 paramètres diffèrent souvent d'une recherche à l'autre. Enfin, notons que dans ces deux études, Symes et al. (2000) ainsi que Bruce et al. (2008) ont dû avoir recours aux tests utilisés par les auteurs recensés afin d'inférer eux-mêmes les fonctions cognitives touchées.

1.1.4 Le consensus de 1995

Dans le but de rendre comparables les différents résultats rapportés dans la littérature, Murkin et al. (1995) ont formulé différentes recommandations (e.g. Statement of Consensus, Murkin et al., 1995). Ces recommandations ont été approuvées par un comité composé de médecins, de psychologues cognitivistes, de neuropsychologues, d'épidémiologistes et de biostatisticiens. Parmi ces recommandations on retrouve: 1- les tests neuropsychologiques qui composeront la batterie dans le but d'évaluer les déficits cognitifs à la suite d'une chirurgie de pontage; 2- l'inclusion d'un groupe contrôle; 3- les moments de mesure souhaitables et 4- l'importance d'inclure dans la batterie une échelle de dépression. Les tests choisis pour composer la batterie de base sont les 15 mots de Rey (mémoire verbale); le grooved pegboard (habiletés motrices) et le test traçage de piste A et B (A, attention, B, fonctions exécutives). Ces tests ont été choisis en fonction de la disponibilité de normes, parce qu'ils sont faciles à utiliser dans un milieu hospitalier et parce qu'ils ont des formes alternatives. Bruce et al. (2008) remarquent que le consensus de 1995 n'a pas été respecté par de nombreux chercheurs depuis son adoption, ce qui pourrait expliquer la confusion qui règne encore aujourd'hui par rapport aux déficits cognitifs chez les patients subissant une chirurgie de pontage coronarien. La batterie de tests utilisée dans la présente étude inclura les tests choisis lors de la rencontre qui a donné lieu au consensus de 1995.

1.2 Étiologie des déficits cognitifs observés

L'étiologie des déficits neuropsychologiques notés à la suite d'une chirurgie de pontage coronarien serait de nature multifactorielle (Borger et al., 2001; Harrison, 1995; Moody et al., 1995; Royter, Bornstein et Russel, 2005; Selnes et al., 1999; Selnes et al., 2006; Stump, 1995; Symes et al., 2000; Venn, Pattel et Chambers, 1995; Westaby et al., 2001).

1.2.1 L'hypothèse des micro-embolies

Des explications portant sur les processus qui sous-tendent les déficits cognitifs ont été avancées. Les mécanismes les plus souvent invoqués pour expliquer les atteintes causées au SNC se rapportent à l'ischémie cérébrale provoquée par la diminution du débit sanguin (hypoperfusion) ou à l'hypothèse des micro-embolies (Bruce et al., 2008; Symes et al., 2001; Wiertlewski et Guillon, 2002). Les micro-embolies voyagent par les artères carotides jusqu'au cerveau où elles vont se loger dans de très petits vaisseaux sanguins provoquant leur obstruction et causant la mort des cellules par ischémie (Symes et al. 2001). Ces mêmes auteurs font remarquer que selon l'hypothèse des micro-embolies, une non-spécificité des dommages cérébraux est attendue puisque les micro-embolies sont distribuées relativement au hasard à travers le cerveau par la circulation sanguine. Ils remarquent aussi que les résultats obtenus au niveau des études portant sur les atteintes cognitives susceptibles de survenir chez les patients supportent cette affirmation car il ne se dégage pas de patron propre de déficits typiquement associés à la chirurgie de pontage. Au contraire, il semble que les fonctions touchées à la suite d'une chirurgie de pontage ne soient pas spécifiques à une région du cortex donnée ou à des régions sous-corticales. Les déficits pourraient donc se rapporter, par exemple, à différentes fonctions comme la mémoire, l'attention, la psychomotricité, le langage et les fonctions exécutives.

1.2.2 La circulation extracorporelle

La circulation extracorporelle (CEC) est le mécanisme le plus souvent invoqué pour expliquer la genèse des micro-embolies responsables des déficits cognitifs observés chez les patients à la suite d'une chirurgie cardiaque (Bowles et al., 2001; Cartier, 2004; Diegeler et al., 2000; Mills, 1995; Mack, 2000; Murkin et al., 1999; Stamou et Corso, 2001; Sylivris et al., 1998; Wandschneider et al., 2000). La technologie

impliquée au niveau de la circulation extracorporelle permet de drainer totalement le sang veineux depuis l'oreillette droite (ou des deux veines caves) pour ensuite l'oxygéner et le réinjecter au niveau de l'aorte (De Smet, 2008). La CEC permet donc la circulation du sang au niveau de tous les organes ainsi que du cerveau alors que le cœur ne bat plus.

La CEC engendre cependant un état inflammatoire important et provoque la formation de micro-embolies de nature gazeuse (micro bulles d'air) et de nature solide (e.g. petits fragments de plastique ou de silicone; petits fragments d'agrégats plaquettaires ou de plaques athéromateuses). Ces micro-embolies résultent du fonctionnement de l'oxygénateur et de la pompe de l'appareillage utilisé. Elles sont aussi le résultat de diverses manœuvres chirurgicales (e.g. clampage, déclampage, canulation, décanulation). À cet effet, des chercheurs observent un nombre significativement élevé de micro-embolies cérébrales lors de la canulation de l'aorte tel que mesuré par doppler (Stroobant et al., 2005). Diegeler et ses collègues (2000) soulignent aussi que les manipulations de l'aorte ascendante lors des manœuvres de canulation, de décanulation et de déclampage sont associées à un taux particulièrement élevé de micro-embolies cérébrales durant la CEC. Ces auteurs notent de plus que des patients qui subissent une chirurgie de pontage coronarien sous CEC obtiennent un rendement déficitaire à une batterie de tests neuropsychologiques et que ce rendement est corrélé positivement à un nombre élevé de micro-embolies.

L'étude de Diegeler et al. (2000) avait pour but de comparer la quantité de micro-embolies cérébrales (à l'aide de la technique d'échographie par doppler) mesurée chez des patients subissant une chirurgie de pontage coronarien en l'absence de la circulation extracorporelle à celle de patients subissant une chirurgie de pontage conventionnelle, c'est-à-dire, en présence de la CEC. Pour ce faire, 40 patients devant subir une chirurgie cardiaque comportant deux ou trois pontages sont recrutés. Les patients sont randomisés dans deux groupes. Le premier groupe est composé de 20

sujets devant subir une chirurgie conventionnelle. Le second groupe est aussi composé de 20 patients qui subiront une chirurgie de pontage à cœur battant. Les sujets ne diffèrent pas entre eux sur les différentes variables médicales contrôlées. Ils ne diffèrent pas non plus entre eux pour l'âge. La batterie de tests se compose du «Canadian Stroke Scale (CSS)», une échelle quantitative des fonctions motrices; d'une évaluation psychiatrique quantitative (on ne mentionne pas le nom de cet instrument) et du «Syndrom Kurz Test (SKT)». Différentes versions du SKT sont utilisées avant et après la chirurgie afin de prévenir un effet d'apprentissage. Le SKT est composé de 9 sous-tests évaluant la mémoire et l'attention. Les patients sont évalués 1 jour avant la chirurgie ainsi que 7 jours plus tard.

Les résultats montrent que deux patients du groupe conventionnel ont eu des complications post-opératoires. Un patient a eu un AVC accompagné d'une hémiparésie et l'autre a eu un épisode de delirium d'une durée de 2 jours. Les scores obtenus au CSS, 7 jours après la chirurgie, sont normaux dans les deux groupes. De même, la différence entre les scores obtenus au CSS avant et après l'opération n'est pas significative pour les deux groupes de patients ($p=0.21$). Concernant l'évaluation psychiatrique, la différence entre les scores au niveau de base et ceux obtenus 7 jours plus tard est significative entre les deux groupes ($p=0.04$); le groupe conventionnel étant celui qui obtient les plus mauvais scores. Enfin, les résultats montrent que la différence entre les scores des deux groupes au SKT, avant et après la chirurgie est très significative ($p=0.0001$). En effet, dans le groupe subissant la chirurgie de pontage conventionnelle, 18 patients sur 20 obtiennent un score pathologique alors que leur performance était dans la norme avant l'opération. La performance du groupe subissant la chirurgie à cœur battant n'est pas déficitaire à cette batterie de tests. Les patients de ce groupe obtiennent une performance se situant dans la norme aux deux moments de mesure.

Les résultats montrent aussi que le nombre médian de micro-embolies cérébrales, lors de la chirurgie, dans le groupe conventionnel est de 394,5 et qu'il varie entre 0 et 2217 micro-embolies. Par contre, le nombre médian de micro-embolies cérébrales dans le groupe sans CEC est de 11 et sa variation est de 0 à 50 micro-embolies. Notons que le patient du groupe conventionnel qui a été affecté par 2217 micro-embolies est celui qui a subi l'épisode de delirium. La différence entre les 2 groupes par rapport au nombre de micro-embolies est très significative ($p < 0.0001$) et va en défaveur du groupe conventionnel. Les auteurs rapportent aussi qu'il y a une corrélation significative entre le nombre de micro-embolies observé dans le groupe conventionnel et le rendement au SKT (les sous-tests de mémoire et d'attention) en fonction des différences de scores obtenus avant et après la chirurgie ($r = 0.69$, $p < 0.002$). Les auteurs concluent que la CEC est responsable du nombre très élevé de micro-embolies observées auprès des patients du groupe conventionnel et que ceci expliquerait la performance déficitaire de ce dernier aux tests de mémoire et d'attention de la batterie SKT, 7 jours après la chirurgie.

Cette étude supporte l'hypothèse que le nombre de micro-embolies et les déficits cognitifs sont fortement reliés à la circulation extracorporelle. Les auteurs expliquent aussi que la CEC engendre un état inflammatoire important et que cet état accroît la perméabilité des capillaires et engendre un léger œdème cérébral. Ces deux variables pourraient donc jouer un rôle dans l'apparition des déficits cognitifs. Cependant, les chercheurs ne donnent aucune description des sous-tests du SKT et ils ne présentent pas, dans l'article, de tableau dévoilant les résultats obtenus à ces sous-tests. Il est donc difficile de savoir dans quelle mesure l'attention et la mémoire sont affectées.

1.2.3 Autres facteurs sous-tendant les déficits cognitifs observés

Afin de prévenir les complications générées par la CEC au système nerveux central, de nombreux chercheurs ont proposé de recourir à la chirurgie de pontage coronarien à cœur battant comme étant une alternative prometteuse à la chirurgie de pontage conventionnelle avec CEC (Baba et al., 2007, Cartier, 2004). Il y est postulé que les patients opérés en l'absence de la CEC verront leurs fonctions cognitives mieux préservées. Il existe cependant dans la littérature plusieurs études qui montrent que la performance cognitive de patients opérés en présence de la CEC ne semble pas affectée par cette dernière et qu'elle se compare à celle de patients opérés en l'absence de la CEC ou à celle de patients souffrant de problèmes cardiaques mais qui n'ont pas encore été opérés. Les chercheurs ont donc suggéré que la circulation extracorporelle n'explique pas à elle seule l'apparition de la morbidité post-opératoire observée chez ces patients (Bronster, 2006; Friday et al., 2005).

McKhann et al. (2005) ont réalisé une étude prospective qui avait pour objectif de comparer la performance cognitive, sur une période d'un an, de patients devant être opérés pour des pontages sous circulation extracorporelle (CEC) à celle de patients répartis au sein de trois groupes contrôles. Tous les patients sont évalués 2 jours avant la chirurgie, 3 mois et 1 an après la chirurgie. Le groupe de patients subissant des pontages sous CEC est composé de 140 patients. L'âge moyen des patients de ce groupe est de 63,4 ans (é.t.=9,6). Le premier groupe contrôle comprend 84 patients qui subiront une chirurgie de pontage à cœur battant (sans la CEC). De ce nombre, 72 patients compléteront l'étude. L'âge moyen de ces patients est de 65,9 ans (é.t.=10,6). Le deuxième groupe contrôle est constitué de 99 patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire mais qui n'ont jamais été opérés. Leur âge moyen est de 65,7 ans (é.t.=9,62). Enfin, le troisième groupe contrôle est formé de 69 sujets n'ayant pas de problèmes de santé particuliers et qui ne présentent pas de facteurs de risque associés à la maladie cardiovasculaire. Ces sujets ont été recrutés via les petites

annonces de journaux. Ils sont âgés en moyenne de 62,5 ans (é.t.=10). Les patients du groupe devant subir la chirurgie de pontage avec CEC et ceux des groupes contrôles ne diffèrent pas entre eux pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. La batterie de tests est constituée de l'épreuve des 15 mots de Rey (mémoire verbale); de la figure complexe de Rey (mémoire visuelle pour les rappels immédiats et différés et habiletés visuoconstructives pour la condition de copie); d'un sous test du WAIS-III, le test assemblage de blocs (habiletés visuoconstructives); du test de Boston (langage: dénomination); du grooved pegboard (habiletés motrices) et du test traçage de piste A et B (attention visuelle, exploration visuelle, vitesse psychomotrice (A) et flexibilité cognitive (B)). Les auteurs ont aussi inclus une échelle de dépression dans la batterie (c.f. Center for epidemiologic studies depression scale).

Les résultats au niveau de base, c'est à dire avant la chirurgie, montrent que les sujets du groupe ne présentant pas de problèmes de santé obtiennent une performance supérieure à celles des patients des trois autres groupes souffrant de maladie cardiovasculaire. Ainsi, ils obtiennent des scores supérieurs à ceux des patients des autres groupes par rapport à tous les domaines cognitifs tels qu'évalués par les tests de la batterie. De plus, les patients devant subir la chirurgie de pontage sous CEC performant significativement moins bien que les patients qui sont opérés en l'absence de la CEC au niveau de certains domaines cognitifs (mémoire verbale et visuelle, vitesse psychomotrice, attention et fonctions exécutives ($p < 0.01$)). Ceci pourrait peut être s'expliquer par le fait que les patients devant subir une chirurgie de pontage à cœur battant sont en général plus stables et présentent souvent moins de facteurs de morbidité pré-opératoire que les patients devant subir cette même chirurgie en présence de la CEC. Les résultats montrent aussi que 3 mois après la chirurgie, les trois groupes présentant des antécédents cardiovasculaires obtiennent un rendement aux tests neuropsychologiques qui s'améliore comparativement à leur rendement avant la chirurgie. La performance de ces trois groupes demeure toutefois inférieure à celle du groupe de sujets en santé. Enfin, 12 mois après la chirurgie, les auteurs ne

trouvent pas de différence significative concernant la performance des trois groupes qui ont des antécédents cardiovasculaires lorsqu'ils la comparent à celles des sujets sans problème de santé. Les patients des trois groupes avec antécédents ont un rendement comparable à celui qu'ils avaient obtenu avant la chirurgie ou même supérieur pour tous les domaines cognitifs mesurés. Les scores à l'échelle de dépression ne sont pas statistiquement associés à la performance des patients aux tests neuropsychologiques.

McKhann et al. (2005) tentent d'expliquer pourquoi les patients ayant une histoire de maladie cardiovasculaire obtiennent un rendement significativement plus bas, sur le plan des fonctions exécutives et de la vitesse psychomotrice, que celui des sujets sans antécédents de maladie cardiovasculaire au niveau de base. Les auteurs notent que ce profil est consistant avec les études utilisant l'imagerie par résonance magnétique où des dommages sous-corticaux sont constatés chez ce type de patients. De plus, les auteurs notent que des études épidémiologiques ont montré que la présence de diabète et d'hypertension chez les patients cardiaques est associée au déclin cognitif de la performance dans le temps et ce, en l'absence de chirurgie cardiaque. Les auteurs suggèrent donc que les patients qui subissent une chirurgie de pontage présentent déjà, dans une certaine mesure, des atteintes cognitives avant la chirurgie qui découleraient de la maladie cérébrovasculaire dont ils souffrent ainsi que d'autres facteurs de risque comme par exemple de l'hypertension. La CEC, à elle seule, ne pourrait donc pas être tenue pour responsable de ces atteintes.

L'étude de McKhann et al. (2005) a pour originalité d'inclure des groupes contrôles appariés dans le but comparer leur performance à celle de patients qui seront opérés pour des pontages en présence de la CEC. Peu d'études ont utilisé cette méthodologie. Enfin, les chercheurs n'ont pas réparti aléatoirement les sujets dans les différents groupes. Ils reconnaissent cette faiblesse mais ils expliquent que cela

n'aurait pas été possible de le faire à cause du contexte inhérent à leur milieu hospitalier (McKhann et al., 2005).

Selnes et al. (2003 et 2005) rapportent aussi des résultats comparables à ceux présentés par McKhann et al. (2005). Ces deux études prospectives avaient pour but de suivre une cohorte de patients devant subir une chirurgie de pontage coronarien sur une période de 3 ans et de comparer leur performance à celui d'un groupe contrôle. Ces études, contrairement à de très nombreuses recherches, procurent des informations sur les fonctions cognitives touchées à la suite d'une chirurgie de pontage coronarien. Les patients sont évalués avant la chirurgie, 3 mois, 12 mois et 36 mois après la chirurgie. Les résultats des suivis au niveau de base, à 3 mois et 1 an après la chirurgie sont présentés dans l'étude publiée en 2003 et ceux ayant trait au suivi de 1 an à 3 ans après la chirurgie le sont dans l'article publié en 2005. Le groupe de patients devant subir la chirurgie de pontage (sous CEC) est composé de 140 patients. De ce nombre, 70 patients ont complété l'étude. La moyenne d'âge des patients de ce groupe est de 63,4 ans (é.t.=9,6). Le groupe contrôle comprend 92 patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire mais qui n'ont jamais été opérés. Au total, 57 patients ont complété l'étude. Ces patients sont âgés en moyenne de 65,8 ans (é.t.=9,2). Les patients ne diffèrent pas entre eux pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation. La batterie de tests utilisée a été décrite dans l'étude précédente car elle est celle que McKhann et al. (2005) ont employée.

Les résultats obtenus montrent que les patients subissant la chirurgie de pontage obtiennent, à 3 mois, une performance significativement supérieure par rapport leur rendement au niveau de base aux épreuves de mémoire verbale et visuelle ($p < 0,0001$), d'attention ($p < 0,0001$) et de vitesse psychomotrice ($p < 0,001$). Les patients du groupe contrôle obtiennent à l'instar des patients subissant des pontages un rendement supérieur à celui offert au niveau de base pour les mêmes fonctions mis à part la vitesse psychomotrice (mémoire verbale, $p < 0,001$; mémoire visuelle,

$p < 0,0001$; attention, $p < 0,001$). Les patients qui ont été opérés pour des pontages obtiennent de plus une performance significativement supérieure à celle des patients contrôles à l'épreuve de mémoire verbale ($p < 0,017$). Il n'y a que très peu de changement dans l'amélioration de la performance des patients des deux groupes entre 3 mois et 1 an après la chirurgie. Les patients qui ont eu des pontages ont néanmoins, 1 an après la chirurgie, un rendement supérieur à l'épreuve de langage ($p < 0,01$) par rapport à leur rendement à 3 mois. L'analyse des résultats montre aussi que 3 ans après la chirurgie, la performance des patients ayant subi la chirurgie de pontage s'est améliorée au test grooved pegboard (habiletés psychomotrices, dextérité manuelle) bien que cette amélioration ne soit pas significative. Enfin, la performance des patients opérés est significativement meilleure, 3 ans après la chirurgie, en ce qui concerne la mémoire verbale par rapport à celle des patients du groupe contrôle ($p = 0,001$). Selnes et ses collègues ne trouvent pas de différence significative, 3 ans après la chirurgie, entre les deux groupes pour la mémoire visuelle, le langage, les fonctions exécutives et l'attention. Les auteurs suggèrent donc que les effets propres à la CEC n'expliqueraient pas à eux seuls le déclin cognitif des patients subissant une chirurgie de pontage tel que rapporté dans la littérature. En effet, les auteurs soulignent que les patients subissant des pontages sous CEC qui ont participé à leur étude obtiennent très souvent une performance comparable à celle des sujets du groupe contrôle. De plus, leur rendement s'améliore, à 3 mois et 3 ans après la chirurgie, au test des 15 mots de Rey et au grooved pegboard. Les auteurs proposent que des facteurs de risque comme l'âge avancé et les conséquences de la maladie vasculaire dont souffrent les patients opérés pourraient jouer un rôle dans l'apparition du déclin cognitif généralement rapporté.

Selnes et al. (2005) remarquent qu'une des faiblesses de leur étude correspond à la perte de patients durant l'intervalle de 3 ans. Il se pourrait que les patients ayant subi la chirurgie de pontage et qui sont les plus touchés au plan cognitif soient ceux qui aient abandonné l'étude. Enfin, les auteurs ont rapporté des résultats qui semblent

montrer que 3 ans après la chirurgie, les patients qui ont été opérés pour des pontages en présence de la CEC ne sont pas plus susceptibles de présenter un déclin cognitif lorsque leur performance est comparée à celui de patients contrôles qui souffrent eux aussi de maladie coronarienne mais qui n'ont pas été opérés.

Outre la CEC, l'étiologie des déficits neurologiques et neuropsychologiques rapportés après la chirurgie serait donc multifactorielle comme il a été mentionné auparavant. Par exemple, ils pourraient s'expliquer par l'effet des différents agents pharmacologiques utilisés lors de l'anesthésie (Ancelin, Roquefeuil et Ritchie, 2000, Kanbak et al., 2007) et par certains aspects plus généraux de l'intervention (Andrew et al., 1998; Malheiros et al., 1995; Taggart et al., 1999; van Dijk et al., 2007). Des variations anormales au niveau de la sécrétion d'hormones telles le cortisol et la mélatonine, mesurées au début, pendant et jusqu'à 24 heures après la chirurgie, pourraient aussi être associées aux déficits cognitifs observés (Yin et al., 2007). D'autres chercheurs ont mesuré la tension artérielle des patients avant et pendant la chirurgie. Ils notent que les patients ayant subi une chute de pression plus importante que d'autres sont plus à risque de subir des déficits cognitifs dans les jours suivants l'opération (Gottesman et al., 2007). La durée de l'intervention chirurgicale serait de plus corrélée à l'apparition de ces derniers (Bokeriia et al., 2007; Ille et al., 2007). Les déficits cognitifs seraient enfin liés à des caractéristiques propres aux patients comme l'âge avancé et la morbidité pré-opératoire (Ancelin, Roquefeuil et Ritchie, 2000; Gottesman et Wityk, 2006; Kadoi et Goto, 2006; Royter et al., 2005; van Dijk et al., 2008), l'existence d'une certaine détérioration cognitive avant la chirurgie (Ernest et al., 2006; Millar, Asbury et Murray, 2001; Rankin et al., 2003; Rosengart et al., 2005; Silbert et al., 2007; Veliz-Reissmüller et al., 2007) et la présence d'anxiété et de dépression (Arrowsmith et al., 2000; Blumenthal et al., 1995; Millar et al., 2001; Newman, 1995; Symes et al., 2000).

1.3 Un nouveau médicament, le MC-1

Considérant le vieillissement de la population et le fait que la chirurgie cardiaque soit pratiquée chez des patients de plus en plus âgés et porteurs de nombreux facteurs de risque, l'incidence des complications neurologiques et des déficits cognitifs pourrait augmenter si certaines pratiques ne sont pas modifiées. En effet, l'âge avancé est considéré comme étant un facteur indépendant dans l'apparition des déficits cognitifs à la suite de ce type de chirurgie (Ahlgren et Arén, 1998; Gill et Murkin, 1996; Murkin, 1999; Zimpfer et al., 2004). Dans le but de modifier les pratiques, l'utilisation de nouveaux moyens pharmacologiques susceptibles de contrecarrer les effets négatifs de la chirurgie de pontage coronarien sur les fonctions cognitives des patients pourrait donc se présenter comme étant une avenue intéressante pour minimiser la fréquence et/ou l'intensité des déficits cognitifs rapportés dans la littérature (Ancelin et al., 2000; Raja, Blumenthal et Doraiswami, 2004; Szalma et al., 2006; Uebelhack et al., 2003). De plus, la réduction ou l'élimination de ces atteintes cognitives s'inscrit dans une perspective visant une meilleure convalescence et une augmentation de la qualité de vie pour les patients après une chirurgie de pontage coronarien.

La présente étude se propose donc d'étudier les effets d'un nouveau médicament sur les fonctions cognitives des patients qui subiront une chirurgie de pontage. Comme il a été précédemment observé, il n'est pas aisé de déterminer quelles sont les fonctions cognitives affectées. Nous tiendrons compte des recommandations du consensus de 1995 pour la sélection des tests de la batterie, l'inclusion d'un groupe contrôle, la détermination des intervalles de temps choisis pour évaluer les patients ainsi que pour l'inclusion d'échelles d'anxiété et de dépression. De plus, les autres tests qui composeront la batterie mesureront une diversité de fonctions, allant ainsi dans le sens de la non-spécificité des fonctions atteintes (c.f. hypothèse des micro-embolies).

Pour ce faire, nous exposerons une partie des résultats des essais cliniques de phase II d'un nouveau médicament, le MC-1, possédant des effets potentiellement neuroprotecteurs et cardioprotecteurs.

Le MC-1 (pyridoxal-5' – phosphate monohydrate) est un métabolite naturel de la pyridoxine (vitamine B6). Ce métabolite est fabriqué à l'intérieur de la cellule par des réactions de phosphorylation et d'oxydation. Le MC-1 agit en inhibant l'influx des ions calcium à l'intérieur de la cellule. Ce mécanisme d'action s'expliquerait par ses effets antagonistes sur les récepteurs purinergiques P2. Dans les essais cliniques antérieurs, il a été démontré que le MC-1 préviendrait la surcharge calcique intracellulaire, ce qui laisse supposer qu'il pourrait diminuer les lésions d'ischémie-reperfusion. Ce mécanisme d'action pourrait donc prévenir ou réduire les dommages cellulaires découlant de la CEC, expliquant ainsi les effets cardio et neuroprotecteur du MC-1.

Nous nous attarderons à présenter les résultats liés à l'effet neuroprotecteur du MC-1 auprès d'une population de sujets présentant des facteurs de risque élevés (diabète, insuffisance rénale, hypertension etc.) et qui subiront une chirurgie de pontage coronarien. Ces patients sont susceptibles de subir des dommages cérébrovasculaires et/ou cardiovasculaire lors de l'intervention.

CHAPITRE II

BUT DE LA RECHERCHE ET HYPOTHÈSES

2.1 But de la recherche

1. La présente étude se propose d'évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament expérimental, le MC-1, quant à ses effets neuroprotecteurs auprès de sujets qui possèdent des facteurs de risque élevés pouvant contribuer à l'apparition de séquelles cognitives à la suite d'une chirurgie de pontage coronarien. La performance cognitive à une batterie de tests psychométriques d'un groupe de patients considérés comme étant à haut risque sera évaluée.

2.2 Hypothèses

1. La performance aux tests psychométriques sera meilleure dans le groupe de patients traités au MC-1, à raison d'une dose de 250 mg/jour, que celle offerte par le groupe ne recevant pas le traitement.

2. La performance aux tests psychométriques sera meilleure dans le groupe de patients traités au MC-1, à raison d'une dose de 750 mg/jour, que celle offerte par le groupe de patients ne recevant pas le traitement.

L'emploi des deux doses (250 et 750 mg/jour) vise à déterminer quelle serait la dose la plus sécuritaire et la plus efficace à prescrire aux patients. La firme subventionnant les essais cliniques exigeait de tester les patients en fonction de chacune de ces deux doses et ce, comparativement aux patients du groupe contrôle placebo. Il s'agit donc

de tester une dose maximale par rapport à la toxicité du produit en fonction de ce que la firme connaît déjà d'une dose minimale de 250 mg/jour

CHAPITRE III

MÉTHODOLOGIE

3.1 Sujets

3.1.1 Population totale

Les patients, au nombre de 902, ont été recrutés sur une base volontaire entre avril 2004 et juillet 2005. Ils proviennent de 42 hôpitaux nord-américains (Canada et États-Unis), notamment de l'Institut de cardiologie de Montréal. Les sujets ont donné leur accord pour participer à la recherche et ont signé un formulaire de consentement. Ils sont répartis aléatoirement en trois groupes: groupe 1=301 sujets subissant un pontage coronarien avec CEC et recevant le médicament MC-1 à raison de 250 mg/jour; groupe 2=302 sujets subissant un pontage coronarien avec CEC et recevant le médicament MC-1 à raison de 750 mg/jour; groupe 3=299 sujets subissant un pontage coronarien avec CEC et ne recevant aucune dose du médicament MC-1 (groupe placebo).

3.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

3.1.2.1 Critères d'inclusion

- Être en mesure de pouvoir donner un consentement éclairé;
- Être un homme ou une femme âgé de 18 ans et plus;
- Dans le cas des femmes, ne pas être ou devenir enceinte. Les femmes ménopausées depuis au moins 2 ans, celles ayant subi une hystérectomie ou

une ovariectomie et celles utilisant une méthode de contraception adéquate sont acceptées;

- Les sujets devront subir une chirurgie de pontage coronarien avec circulation extracorporelle planifiée;
- Les sujets doivent être considérés comme étant des patients à haut risque en ce qui concerne de potentielles complications sur les plans neurologique et cardiaque. Ils doivent donc rencontrer au moins deux des facteurs de risque suivants:
 - Âge > 65 ans;
 - Fumeur;
 - Histoire de diabète mellitus contrôlé par une médication adéquate;
 - Histoire de dysfonctionnement ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque telle que définie par:
 - Fraction d'éjection < 45%;
 - Pression diastolique ventriculaire gauche ou pression pulmonaire \geq à 20 mm Hg;
 - Œdème pulmonaire confirmé par un rayon X de la poitrine;
 - Ratio cardiothoracique > 50% confirmé par un rayon X de la poitrine.
 - Histoire antérieure d'AVC non débilisant, d'épisode ischémique transitoire ou d'endartérectomie de la carotide;
 - Devoir subir une chirurgie de pontage coronarien urgente définie par le besoin d'être hospitalisé avant l'intervention;
 - Avoir subi un infarctus du myocarde entre 6 semaines et 48 heures avant la chirurgie;
 - Avoir subi une chirurgie vasculaire (artérielle) périphérique antérieure ou une angioplastie;

- Dysfonction rénale modérée définie par un taux de créatinine ≥ 133 micromol/L (105 mg/dl) mais < 250 micromol/L (208 mg/dl);
- Présence d'au moins une sténose asymptomatique de la carotide ($\geq 50\%$) dans l'une ou l'autre des carotides.

3.1.2.2 Critères d'exclusion

- Subir une chirurgie de valve ou d'endartérectomie de la carotide planifiée en même temps que la chirurgie de pontage coronarien;
- Subir une chirurgie de reconstruction ou de dissection de l'aorte planifiée en même temps que la chirurgie de pontage coronarien;
- Être recruté moins de 4 heures avant la chirurgie;
- Obtenir un score au mini mental (MMSE) inférieur à 24 lors du recrutement;
- Être en état de choc cardiogénique, de rupture ventriculaire gauche aigu, de rupture ventriculaire septale ou de rupture du muscle papillaire;
- Diabètes non contrôlé défini par un taux de glucose dans le plasma sanguin ≥ 24 micromol/L (432 mg/dl) au moment du recrutement;
- Dysfonction rénale sévère: taux de créatinine ≥ 250 micromol/L (2,8 mg/dl);
- Histoire de cirrhose du foie, hépatite chronique active, dysfonction sévère du foie, taux de transaminase \geq à trois fois la limite supérieure de la normale au moment du recrutement;
- Histoire de cancer au cours des cinq dernières années, exception faite d'un carcinome baso-cellulaire;
- Devoir subir une chirurgie planifiée pour de la fibrillation atriale;
- Être enceinte;
- Autres conditions médicales ou psychiatriques qui, de l'avis de l'expérimentateur, rendraient inopportune la candidature du sujet;
- Histoire d'abus d'alcool ou de drogue.

3.1.3 Population évaluable

Nous présentons dans cette étude les résultats des patients appartenant à un sous-groupe dérivé de la population totale. Nous appellerons cette population, la population évaluable.

3.1.4 Composition de la population évaluable

Ces sujets constituent un sous-groupe de la population totale décrite à la section 3.1.1. Cette population est composée des patients qui correspondent le plus possible aux exigences du protocole de recherche, c'est-à-dire qu'ils répondent exactement aux critères d'inclusion et d'exclusion, ils subissent une chirurgie de pontage coronarien avec circulation extracorporelle, ils ont été exposés au MC-1 et ils n'ont pas subi de complications avant la chirurgie.

Pour faire partie de la population évaluable, les patients doivent rencontrer impérativement les critères suivants:

- Rencontrer tous les critères d'inclusion et d'exclusion de population totale:
 - 18 patients ne satisfont pas à tous les critères d'inclusion/d'exclusion.
- Subir une chirurgie de pontage coronarien avec CEC
 - 10 patients n'ont pas été opérés pour des pontages coronariens;
 - 22 patients devant subir une chirurgie de pontage avec CEC planifiée n'ont pas été placés sous CEC lors de l'intervention.

- Avoir accès au traitement MC-1:
 - 5 patients n'ont jamais reçu le traitement;
 - 1 patient a reçu par erreur le traitement attribué à un autre patient.
- Ne pas avoir eu de complications avant la chirurgie de pontage coronarien:
 - 3 patients ont éprouvé des complications avant la chirurgie;
- Aucun patient n'a été exclu de l'étude en fonction du critère suivant: «autres conditions médicales ou psychiatriques qui, de l'avis de l'expérimentateur, rendraient inopportune la candidature du sujet». Les patients exclus l'ont été uniquement en fonction des situations énumérées ci-haut.

Après avoir retiré ces patients de la population totale de 902 sujets, la population évaluable est constituée de 843 sujets se répartissant aléatoirement en trois groupes: groupe 1=279 sujets subissant une chirurgie de pontage coronarien avec CEC et recevant le médicament MC-1 à raison de 250 mg/jour; groupe 2=285 sujets subissant une chirurgie de pontage coronarien avec CEC et recevant le médicament MC-1 à raison de 750 mg/jour; groupe 3=279 sujets subissant une chirurgie de pontage coronarien avec CEC mais ne recevant aucune dose du médicament MC-1 (groupe placebo).

3.2 Méthode de cueillette des données, instruments et mesures à effectuer

3.2.1 Cueillette des données

La cueillette des données est effectuée à l'aide d'une batterie de tests psychométriques que l'expérimentateur administre aux patients. L'ensemble de la batterie peut être administré dans la chambre du patient ou dans l'un des bureaux de la clinique externe de l'hôpital.

3.2.2 Instruments de mesure

La sélection des tests composant la batterie s'inspire des recommandations du consensus de 1995 (Murkin et al., 1995, Statement of Consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery) dans le but de rendre comparables les résultats des recherches portant sur l'évaluation des fonctions cognitives des patients après une chirurgie cardiaque. Deux des trois tests recommandés par les acteurs du consensus ont été retenus, soit le test grooved pegboard et le test traçage de piste A et B. Le troisième test de mémoire recommandé, les 15 mots de Rey, n'a pas été retenu car son administration a été jugée trop longue et trop contraignante pour des patients venant tout juste de subir une chirurgie cardiaque. La mémoire verbale sera quand même évaluée par les rappels immédiats et différés d'une histoire de la batterie Rivermead. Les critères suivants sont aussi respectés dans le choix des instruments de mesure: 1- le temps total de passation de la batterie variera entre 35 et 60 minutes en fonction des différents moments de mesure (voir le tableau 3.3); 2- les caractéristiques des patients comme le niveau d'anxiété et de dépression; 3- la facilité de passation des tests dans un environnement particulier, la chambre d'hôpital; 4- la nature hétérogène des déficits cognitifs observés. Ainsi, les tests sont choisis en

fonction d'une non-spécificité des atteintes cognitives tel que rapporté dans la littérature (Symes et al., 2000; Bruce et al., 2008). En fonction de ces critères, la batterie inclura aussi deux questionnaires, l'un évaluant le niveau d'anxiété (ASTA), l'autre mesurant la détresse psychologique. Elle sera aussi composée d'une échelle du fonctionnement neurologique (NIHSS); d'une mesure du fonctionnement intellectuel (mini mental); du sous-test substitution de symboles du WAIS-III et d'une épreuve de fluidité verbale (critère 4).

3.2.2.1 Fonctionnement neurologique

- **Échelle NIHSS**, (Brott et al., 1989, National Institute of Health Stroke Scale): Échelle mesurant l'occurrence d'un AVC. Elle comporte 11 items qui couvrent les domaines suivants: le niveau de conscience, l'orientation, la compréhension de commandes verbales, le regard, le champ visuel, la paralysie faciale, la motricité du bras, de la main et des doigts, la motricité des jambes, l'ataxie, la sensibilité, le langage, la dysarthrie et la négligence. Le score varie entre 0 et 42. Un score de 0 est normal, un score de 1 à 5 indique un déficit léger, un score de 5 à 14 indique un déficit modérément sévère, un score de 15 à 24 indique un déficit sévère et un score plus grand que 25 révèle un déficit très sévère. Le coefficient de fidélité varie entre .93 et .95 (Goldstein et Samsa, 1997). Le temps de passation est de 10 minutes.

3.2.2.2 Fonctionnement intellectuel

- **Mini mental (MMSE)**, (Folstein, Folstein et McHugh, 1975, Mini Mental State Examination): Test ayant pour objectif de détecter des troubles cognitifs

importants. Il couvre les cinq domaines suivants: l'orientation, la mémoire auditive verbale (immédiate et différée), l'attention et la flexibilité cognitive, le langage (dénomination, répétition et compréhension) et les habiletés visuoconstructives. Un score de 24 à 30 est considéré normal, un score de 20 à 23 indique un déficit léger, un score de 11 à 19 indique un déficit modéré et un score de 0 à 10 indique un déficit sévère. Le coefficient de fidélité est de .82 (Cockrell et Folstein, 1988). Le temps de passation est estimé à 5 minutes.

3.2.2.3 Fonctionnement neuropsychologique

- **Histoires de la batterie Rivermead**, (Wilson, Cockburn et Baddeley, 1991, The Rivermead Behavioral Memory Test): La batterie Rivermead a été développée dans le but de détecter les problèmes susceptibles de survenir dans les activités de la vie quotidienne chez des patients souffrant de troubles de la mémoire. Une partie de cette batterie, les histoires, est utilisée. Il s'agit de faire la lecture d'une courte histoire au patient et de lui demander de se rappeler le plus d'éléments possibles en rappel immédiat. Un rappel différé est demandé à la suite d'un délai de 20 à 30 minutes. Il existe 4 versions équivalentes des histoires afin de contrôler les effets d'apprentissage. La fidélité inter juge est de 100% et la fidélité entre la forme A et la forme B (par exemple) est de .84 (Wilson et al., 1991). Le temps de passation est estimé ainsi: lecture de l'histoire et rappel immédiat: 10 minutes; rappel différé: 5 minutes. Plus le score est élevé (quantité d'unités de l'histoire rappelées), meilleur est le rendement.
- **Traçage de piste A et B**, (Reitan et Wolfson, 1993): Mesure de l'attention et de la flexibilité cognitive. La fidélité test-retest oscille entre .64 et .78 (partie

A) et entre .67 et .72 (partie B) (Spreen et Strauss, 1998). Le temps de passation est estimé à 5 minutes. Plus le score est bas (en secondes), meilleur est le rendement.

- **Grooved pegboard**, (Trites, 1977): Mesure de la vitesse psychomotrice, de la coordination visuomotrice et de la dextérité motrice fine. Les coefficients de fidélité varient entre .69 et .76 pour la main dominante et entre .68 et .78 pour la main non dominante (Mitrushina et al., 1999). Le temps de passation est estimé à 5 minutes. Plus le score est bas (en secondes), meilleure est la performance.
- **Substitution de symboles**, (Wechsler, 1997. WAIS-III): Mesure de la psychomotricité, surtout la vitesse motrice et la coordination visuomotrice. Ce test implique également de l'attention soutenue et de la mémoire implicite. La fidélité test-retest est de .69 (Franzen et al., 2000). Le temps de passation est estimé à 5 minutes. Plus le score est élevé (nombre de symboles copiés en 120 secondes), meilleure est la performance.
- **Fluidité verbale**, (Lezak et al., 2004): Mesure de la production spontanée de mots et de l'accès au lexique. Le sujet doit produire le plus de mots possible sous contrainte phonologique à partir de lettres (P, F et L) et à partir d'une catégorie (animaux). Chaque essai a une durée de 60 secondes. La fidélité test-retest est de .70 chez les personnes âgées et de .88 pour les adultes (Spreen et Strauss, 1998). Le temps de passation est estimé à 5 minutes. Plus le score est élevé (quantité de mots produits), meilleur est le rendement.

3.2.2.4 Fonctionnement psychologique

- **Questionnaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété (ASTA)**, (Spielberger, Gorsuch et Lushene, 1970; Landry, 1973): Test composé de deux échelles mesurant le niveau d'anxiété. L'échelle de l'anxiété situationnelle est utilisée dans cette étude. L'échelle est composée de 20 items. Elle évalue les sentiments d'appréhension, la tension, la nervosité et l'inquiétude que le sujet ressent au moment de la passation. La consistance interne du questionnaire total est de .90 et la fidélité test-retest oscille entre .46 et .66 (pour l'échelle de l'anxiété - État). Le temps de passation est estimé à 5 minutes. Plus le score est bas, meilleur est le fonctionnement psychologique.
- **Index de symptômes psychiatriques**, (Ilfeld, 1976): Mesure de la détresse psychologique. Au total, l'échelle comporte 29 items. L'instrument a été utilisé par le ministère de la santé et des services sociaux du Québec dans le cadre d'une enquête donnant accès à des normes de comparaison. L'instrument a été validé auprès d'une population non psychiatisée. Le coefficient de fidélité est de .92 (Boyer et al., 1993). Le temps de passation est estimé à 10 minutes. Plus le score est bas, meilleur est le fonctionnement psychologique.

3.2.3 Mesures à effectuer

- **Médicales**: nombre d'artères pontées, % d'obstruction dans chaque artère, fraction d'éjection, poids, taille, index de masse corporelle, durée de la chirurgie, durée de la CEC, durée de l'anesthésie, protocole d'anesthésie suivi

durant la chirurgie et d'analgésie post-op immédiat, complications post-op immédiates, classe d'angine, tabagisme, consommation d'alcool, durée de l'attente, temps de clampage, problèmes médicaux concomitants.

- **Démographiques:** âge, sexe, origine ethnique.
- **Neurologiques:** complications neurologiques consécutives à un AVC (score à l'échelle NIHSS).
- **Intellectuelles:** fonctionnement cognitif, niveau de base (score au MMSE).
- **Neuropsychologiques:** Mémoire auditive verbale, psychomotricité, coordination visuomotrice, attention, fonctions exécutives, fluidité verbale (scores aux tests neuropsychologiques).
- **Psychologiques:** niveau d'anxiété et détresse psychologique (scores aux échelles psychologiques).

3.3 Procédure

Les sujets potentiels sont identifiés à partir de la liste de chirurgie publiée un jour avant l'intervention. Tous les patients devant subir une chirurgie de pontage coronarien sont ainsi repérés. Les patients sont sélectionnés si, après examen du dossier médical, ils sont compatibles avec les critères d'inclusion et d'exclusion du protocole de recherche. Suite à la signature du formulaire de consentement, ils sont randomisés dans l'un des trois groupes expérimentaux.

La procédure de randomisation des sujets a été élaborée par le Centre de coordination de l'Institut de cardiologie de Montréal. La compagnie DiLan Clinical Packaging Ltd. est mandatée pour fournir les trousse de médicaments. Les patients sont répartis aléatoirement dans l'un des groupes à l'aide d'un système téléphonique informatisé (Interactive Voice Response System, IVRS). Les membres de l'équipe de recherche, les pharmaciens, les chirurgiens, les anesthésistes, les infirmières, les inhalothérapeutes et la personne administrant les tests neuropsychologiques et psychologiques ignorent tous dans quels groupes sont répartis les patients.

La population totale se compose de 902 patients. De cette population totale, 843 patients composent la population évaluable dont les résultats seront présentés. Ces derniers patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes suivants: MC-1, 250 mg/jour, MC-1, 750 mg/jour et placebo. La première dose du médicament à l'étude est administrée 3 à 10 heures avant la chirurgie (pré-op). Si la chirurgie est reportée, une autre dose sera administrée avant l'intervention de sorte que tous les patients recevront leur première dose de MC-1 3 à 10 heures avant l'intervention. Le traitement se poursuit sur une période de 30 jours après la chirurgie (jour 30). Les évaluations du traitement se font de 4 à 7 jours après l'opération (jour 4), 30 jours après l'opération (jour 30) et 3 mois après l'opération (jour 90). Une évaluation du niveau de base des patients est également effectuée 1 jour avant la chirurgie (pré-op). Au cours des 4 moments d'évaluation (pré-op, jour 4, jour 30 et jour 90), les patients sont évalués à l'aide de l'échelle NIHSS, du MMSE et d'une batterie de tests neuropsychologiques et psychologiques. D'autres mesures, comme par exemple des prélèvements d'urine et des prises de sang, sont effectuées lors des quatre moments de mesure. Ces prélèvements sont réalisés par des membres de l'équipe médicale autorisés à poser ces actes. Les résultats de ces différentes analyses ne seront pas présentés dans cette recherche.

L'ordre de passation des échelles et des tests est le suivant: l'échelle NIHSS; le MMSE; le rappel immédiat d'une histoire de la batterie Rivermead; le test traçage de piste A et B; le grooved pegboard; le sous-test substitution de symboles du WAIS-III; la fluidité verbale; l'ASTA situationnel, l'index de symptômes psychiatriques et le rappel différé de l'histoire du Rivermead. Le tableau 3.3 présente la synthèse des mesures neurologiques, intellectuelles, neuropsychologiques et psychologiques ainsi que la durée et les moments de passation.

Tableau 3.3 Tests utilisés et présentés en fonction de l'ordre de passation

Tests	Temps de passation (minutes)	Pré-op 1 jour avant la chirurgie	Jour 4 4-7 jours après la chirurgie	Jour 30 1 mois après la chirurgie	Jour 90 3 mois après la chirurgie
Fonctionnement neurologique					
Échelle NIHSS	10	X	Au besoin, si AVC confirmé	Au besoin, si AVC confirmé	Au besoin, si AVC confirmé
Fonctionnement intellectuel					
MMSE	5	X	—	X	X
Fonctionnement neuropsychologique					
Mémoire verbale immédiate					
Histoire du Rivermead	10 (délai de 20 à 30 minutes)	X	X	X	X
Attention / Flexibilité cognitive					
Traçage de piste A et B	5 (durant le délai)	X	X	X	X
Psychomotricité					
Grooved pegboard	5 (durant le délai)	X	X	X	X
Substitution de symboles (WAIS-III)	5 (durant le délai)	X	X	X	X
Fluidité verbale					
Épreuve de la fluidité verbale (lettres P, F, L et catégorie animaux)	5 (durant le délai)	X	X	X	X
Fonctionnement Psychologique					
Anxiété					
ASTA situationnelle	5 (durant le délai)	X	—	X	X
Dépression					
Index de symptômes psychiatriques	5 (durant le délai)	X	—	X	X
Mémoire verbale différée					
Rappel différé de l'histoire du Rivermead	5	X	X	X	X
DURÉE:		45-60 minutes	35-45 minutes	45-60 minutes	45-60 minutes

3.4 Devis de recherche et analyse des données

3.4.1 Devis

Il s'agit d'une étude multicentrique à double insu, randomisée, avec groupe contrôle placebo. Le devis prévoit le recrutement de patients présentant des facteurs de risque élevés favorisant la survenue de préjudices au niveau neurologique et/ou cardiaque et qui sont en attente d'une chirurgie de pontage coronarien. Les patients sont randomisés dans l'un des trois groupes suivants avant la chirurgie: MC-1, 250 mg/jour, MC-1, 750 mg/jour, placebo.

3.4.2 Objectifs

- 1. De déterminer l'effet du MC-1 sur l'occurrence d'anomalies neurologiques après une chirurgie de pontage coronarien;
- 2. De déterminer l'effet du MC-1 sur les fonctions cognitives et sur l'occurrence d'anomalies au plan neuropsychologique tel qu'évalué par une batterie de tests psychométriques;

Le premier objectif se rapporte aux résultats à l'échelle NIHSS et le deuxième est en lien avec les résultats obtenus au MMSE et aux tests neuropsychologiques et psychologiques.

3.4.3 Niveau de signification

Le niveau de signification pour les analyses statistiques est fixé à 0.10.

3.4.4 Analyses des données

Les analyses suivantes seront effectuées pour chacun des tests de la batterie psychométrique:

- **Échelle NIHSS:**

- Analyse de covariance (ANCOVA) au jour 4, ajustée au score en pré-op;
- Analyse de covariance (ANCOVA) au jour 30, ajustée au score en pré-op;
- Analyse de covariance (ANCOVA) au jour 90, ajustée au score en pré-op.

- **MMSE:**

- Analyse de covariance (ANCOVA) au jour 90, ajustée au score en pré-op.

- **Tests psychométriques:**

- Analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées, 4 moments de mesures: pré-op, jour 4, jour 30 et jour 90.

Les variables suivantes seront utilisées dans les analyses statistiques:

- **Échelle NIHSS:** le score total de sévérité de l'AVC en pré-op et aux jours 4, 30 et 90 (chez les patients qui ont subi un AVC documenté);
- **MMSE:** le score total en pré-op et aux jours 30 et 90;
- **Tests psychométriques:** les scores totaux de chacun des tests constituant la batterie neuropsychologique et psychologique en pré-op et aux jours 4, 30 et 90.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS

Les caractéristiques démographiques ainsi que les antécédents médicaux et chirurgicaux sont présentés dans cette section. Les résultats obtenus à l'échelle NIHSS, au MMSE ainsi que ceux de la batterie de tests neuropsychologiques et psychologiques sont également présentés.

4.1 Caractéristiques démographiques et antécédents médicaux et chirurgicaux

4.1.1 Caractéristiques démographiques

Le tableau 4.1.1 montre les caractéristiques démographiques de la population évaluable.

Tableau 4.1.1 Caractéristiques démographiques de la population évaluable (n = 843)

Groupes randomisés		Placebo (n=279)	MC-1 250 mg/jour (n=279)	MC-1 750 mg/jour (n=285)	Total (n=843)
Âge au moment du recrutement (années)	Moyenne \pm É.T.	66,0 \pm 9,8	65,4 \pm 11,0	65,3 \pm 10,1	65,6 \pm 10,3
	Médiane	67,8	67,1	66,3	67,1
	Min. - Max	41,1 – 83,4	34,6 – 86,1	33,9 – 94,8	33,9 – 94,8
Sexe n (%)	Masculin	224 (76,3%)	213 (76,3%)	227 (79,6%)	664 (78,8%)
	Féminin	55 (19,7%)	66 (23,7%)	58 (20,4%)	179 (21,2%)
Origine ethnique n (%)	Blanche	261 (93,5%)	256 (91,8%)	265 (93,0%)	782 (92,8%)
	Noire	7 (2,5%)	14 (5,0%)	6 (2,1%)	27 (3,2%)
	Asiatique	4 (1,4%)	3 (1,1%)	5 (1,8%)	12 (1,4%)
	Autre	7 (2,5%)	6 (2,2%)	9 (3,2%)	22 (2,6%)

Ce tableau révèle que les trois groupes sont équivalents au niveau des caractéristiques démographiques.

4.1.2 Antécédents médicaux (facteurs de risque) et chirurgicaux

Le tableau 4.1.2.1 présente les différents facteurs de risque associés à une probabilité accrue de subir des dommages cérébraux suite à la chirurgie de pontage coronarien.

Tableau 4.1.2.1 Facteurs de risque associés aux patients – population évaluable (n = 843)

Facteurs de risque	Patients (n=843)	
	n	%
Infarctus du myocarde	458	54,3
6 semaines à 48 heures avant la chirurgie	—	51,5
plus de 6 semaines avant la chirurgie	—	46,7
Angioplastie	185	22,0
Chirurgie de pontage antérieure	24	2,9
Angine	663	80,0
classes II à IV	529	62,3
AVC	50	5,93
Épisode ischémique transitoire	51	6,05
Fibrillation atriale	45	5,4
Hypertension	621	74,0
Diabète	367	43,5
Type I	95	11,27
Type II	272	32,27
Hypercholestérolémie	667	79,0
Insuffisance cardiaque	133	15,9
avec histoire familiale	293	40,9
Dysfonction hépatique	8	0,95
Dysfonction rénale	15	1,78
Cancer autre qu'un cancer de la peau	48	5,7
MPOC	105	13,0

Comme le montre le tableau 4.1.2.2, les patients composant la population évaluable sont porteurs d'au moins deux facteurs à haut risque. Ce tableau présente la distribution des facteurs de risque chez les patients de cette population.

Tableau 4.1.2.2 Nombre de facteurs de risque associés aux patients – population évaluable (n = 843)

Groupes randomisés Nombre de facteurs de risque (n)	Placebo (n=279)	MC-I 250 mg/jour (n=279)	MC-I 750 mg/jour (n=285)	Total (n=843)
1	1	0	0	1
2	112	119	123	354
3	101	90	88	279
4	38	50	53	141
5	18	15	12	45
6	4	5	7	16
7	4	0	2	6
8	1	0	0	1

4.2 Échelle NIHSS

Tous les patients sont évalués avec l'échelle NIHSS lors du recrutement (i.e. en pré-op). Seuls les patients qui ont subi un AVC documenté sont évalués avec cette échelle aux jours 4, 30 et 90 post-pontage. Un score de 0 est normal. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4.2.

Tableau 4.2 Résultats obtenus à l'échelle NIHSS – population évaluable (n = 843)
(Écart-type=É.T.- Erreur standard=E.S.)

Groupes randomisés		Placebo (n=279)	MC-1, 250 mg/jour (n=279)	MC-1, 750 mg/jour (n=285)	p (ANCOVA)
NIHSS, Pré op	n Moyenne ± É.T	274 0,40 ± 1,83	277 0,20 ± 0,88	283 0,32 ± 1,72	
NIHSS, Jour 4 ^a	n Moyenne ± É.T	36 1,44 ± 3,29	37 1,57 ± 4,41	31 1,81 ± 5,34	
	Moyenne ajustée ± E.S.				
	NIHSS, score Pré-op=0	0,44 ± 0,75	1,65 ± 0,73	1,77 ± 0,76	placebo vs 250 mg/jour F(1, 71)=1,4 p=0,2542 placebo vs 750 mg/day F(1, 65)=1,55 p=0,2188
	NIHSS, score Pré-op=3	7,75 ± 1,78	0,41 ± 3,82	2,51 ± 2,51	placebo vs 250 mg/jour F(1, 71)=2,53 p=0,0851 placebo vs 750 mg/jour F(1, 65)=2,43 p=0,0922
NIHSS, Jour 30 ^b	n Moyenne ± É.T	36 0,56 ± 1,58	35 0,34 ± 0,80	36 1,31 ± 5,05	F(2, 104)=1,6 p=0,2052
	Moyenne ajustée ± E.S.	0,32 ± 0,51	0,40 ± 0,51	1,49 ± 0,51	
NIHSS, Jour 90 ^b	n Moyenne ± É.T	28 1,00 ± 3,37	34 0,15 ± 0,44	27 1,11 ± 4,27	F(2, 86)=0,82 p=0,4455
	Moyenne ajustée ± E.S.	0,69 ± 0,59	0,28 ± 0,52	1,26 ± 0,58	

(a) Interaction significative groupe X score au NIHSS en Pré-op. F(2, 831)=3,15, p=0,0466

(b) Aucun effet d'interaction groupe X score au NIHSS en Pré-op

Les résultats montrent une interaction significative au Jour 4 entre les groupes et le score au NIHSS obtenu en pré-op (p=0,0466). Il n'y a pas de différence entre les groupes au jour 4 pour les patients qui obtiennent un score normal de zéro au NIHSS en pré-op. Par contre, chez les patients ayant obtenu un score plus élevé au NIHSS en pré-op (score de 3), le traitement est associé à des scores plus bas au NIHSS au jour 4.

Aux jours 30 et 90, les résultats ne montrent aucune différence entre les 3 groupes et les scores obtenus au NIHSS en pré-op.

4.3 Mini mental (MMSE)

Les patients sont évalués avec le MMSE en pré-op ainsi qu'aux jours 30 et 90. Rappelons que les scores situés entre 24 et 30 sont considérés comme normaux. Des statistiques descriptives aux trois temps de mesure ainsi que les résultats d'une analyse de covariance au jour 90 sont présentés dans le tableau 4.3.

Tableau 4.3 Résultats obtenus au MMSE – population évaluable (n = 843)
(Écart-type=É.T.- Erreur standard=E.S.)

Groupes randomisés		Placebo (n=279)	MC-1, 250 mg/jour (n=279)	MC-1, 750 mg/jour (n=285)	p (ANCOVA)
MMSE, Pré op	n Moyenne ± É.T.	277 28,68 ± 1,42	278 28,59 ± 1,52	285 28,75 ± 1,38	
MMSE, Jour 30	n Moyenne ± É.T	250 28,54 ± 3,07	245 28,56 ± 2,41	250 28,76 ± 2,08	
MMSE, Jour 90 ^a	n Moyenne ± É.T	240 28,85 ± 1,86	236 28,97 ± 1,58	239 28,97 ± 2,04	
	Moyenne ajustée ± E.S.				
	MMSE, Pré-op=27	27,80 ± 0,18	28,44 ± 0,17	28,25 ± 0,18	placebo vs 250 mg/jour F(1, 474)=5,1 p=0,0078 placebo vs 750 mg/day F(1, 477)=2,79 p=0,0696
	MMSE, Pré-op=30	29,63 ± 0,15	29,43 ± 0,15	29,48 ± 0,15	placebo vs 250 mg/jour F(1, 474)=1,5 p=0,3577 placebo vs 750 mg/jour F(1, 477)=0,75 p=0,4758

(a) Interaction significative groupe X score au MMSE en Pré-op. F(2, 837)=3,55, p=0,0322

L'analyse de covariance au jour 90 fait ressortir une interaction significative entre les groupes et le score au MMSE en pré-op (p=0,0322). Ceci signifie que la différence

entre les groupes dépend des scores obtenus en pré-op. Ainsi, il n'y a pas de différence entre les groupes au jour 90 pour les patients qui obtiennent un score de 30 au MMSE en pré-op. Cependant, chez les patients ayant obtenu un score plus bas au MMSE en pré-op (score de 27), le traitement est associé à des scores plus élevés au MMSE au jour 90.

4.4 Tests neuropsychologiques et psychologiques

La batterie de tests neuropsychologiques et psychologiques a permis d'évaluer les patients en pré-op ainsi qu'aux jours 4, 30 et 90. Le tableau 4.4 présente les résultats des 225 patients issus de la population évaluable (n=843) qui ont accepté l'évaluation psychométrique.

Tableau 4.4 Résultats obtenus aux tests neuropsychologiques et psychologiques (n=225)

Tests psychométriques / Visites n Moyenne \pm É.T.		Groupes randomisés			p (ANOVA)
		Placebo	MC-1 250 mg/jour	MC-1 750 mg/jour	
Histoires du Rivermead, Rappel immédiat	Pré-op	77 6,4 \pm 2,8	65 7,2 \pm 3,2	83 7,0 \pm 3,2	Temps F(2, 516)=5 p<0,0001 Groupe F(2, 516)=1,8 p=0,0960 Temps X Groupe F(2, 516)=0,237 p=0,9640
	Jour 4	64 7,1 \pm 3,2	45 7,7 \pm 2,4	64 7,8 \pm 3,2	
	Jour 30	67 7,1 \pm 2,9	58 8,0 \pm 3,0	70 7,9 \pm 3,2	
	Jour 90	64 8,1 \pm 3,5	57 9,1 \pm 3,7	69 8,3 \pm 3,0	
Histoires du Rivermead, Rappel différé	Pré-op	77 5,4 \pm 2,9	65 6,6 \pm 3,4	83 6,3 \pm 3,4	Temps F(2, 504)=5 p<0,0001 Groupe F(2, 504)=1,8 p=0,2023 Temps X Groupe F(2, 504)=0,237 p=0,7659
	Jour 4	63 6,2 \pm 2,9	44 6,4 \pm 2,7	62 7,2 \pm 3,3	
	Jour 30	67 6,4 \pm 3,3	58 7,0 \pm 3,1	69 6,9 \pm 3,7	
	Jour 90	64 7,5 \pm 3,8	57 8,2 \pm 3,7	69 7,7 \pm 3,3	
Traçage de piste A (sec)	Pré-op	77 48,4 \pm 24,0	65 44,3 \pm 22,3	82 45,4 \pm 20,8	Temps F(2, 504)=4,9 p<0,0001 Groupe F(2, 504)=1,1 p=0,3606 Temps X Groupe F(2, 504)=0,435 p=0,8563
	Jour 4	61 56,3 \pm 33,1	45 49,6 \pm 21,8	63 47,5 \pm 22,0	
	Jour 30	67 45,2 \pm 27,6	58 42,4 \pm 23,8	68 40,4 \pm 19,4	
	Jour 90	64 43,1 \pm 21,6	57 39,8 \pm 15,3	69 39,1 \pm 13,9	

Tests psychométriques / Visites n Moyenne \pm É.T.		Groupes randomisés			p (ANOVA)
		Placebo	MC-1 250 mg/jour	MC-1 750 mg/jour	
Traçage de piste B (sec)	Pré-op	77 108,3 \pm 37,5	65 105,1 \pm 50,9	81 102,3 \pm 54,7	Temps F(2, 501)=5,2 p<0,0001 Groupe F(2, 501)=1,35 p=0,2318 Temps X Groupe F(2, 501)=0,61 p=0,7290
	Jour 4	61 123,2 \pm 54,6	44 121,4 \pm 52,6	63 109,3 \pm 52,6	
	Jour 30	67 103,8 \pm 55,0	58 96,2 \pm 49,4	68 94,7 \pm 45,9	
	Jour 90	64 107,0 \pm 59,6	57 93,2 \pm 43,7	69 86,7 \pm 46,1	
Grooved pegboard	Pré-op	76 131,5 \pm 36,8	63 130,2 \pm 48,7	81 132,1 \pm 36,3	Temps F(2, 495)=5 p<0,0001 Groupe F(2, 495)=1,05 p=0,3921 Temps X Groupe F(2, 495)=1,96 p=0,0609
	Jour 4	61 153,8 \pm 65,6	42 165,2 \pm 106,9	63 142,3 \pm 44,3	
	Jour 30	66 129,9 \pm 45,5	58 120,4 \pm 36,1	69 119,6 \pm 32,1	
	Jour 90	64 123,8 \pm 42,0	57 119,5 \pm 34,4	69 113,5 \pm 25,5	
Substitution de symboles	Pré-op	76 48,4 \pm 17,6	64 50,1 \pm 16,9	81 49,8 \pm 17,0	Temps F(2, 498)=5,1 p<0,0001 Groupe F(2, 498)=1,11 p=0,3557 Temps X Groupe F(2, 498)=0,65 p=0,6925
	Jour 4	61 39,9 \pm 14,6	44 42,1 \pm 17,6	62 44,7 \pm 16,6	
	Jour 30	65 51,5 \pm 16,1	58 54,2 \pm 20,4	70 54,6 \pm 17,4	
	Jour 90	64 54,2 \pm 18,4	57 58,8 \pm 20,8	69 57,0 \pm 17,5	
Fluidité verbale	Pré-op	76 29,2 \pm 10,7	64 31,6 \pm 11,8	82 29,3 \pm 10,9	Temps F(2, 504)=4,8 p<0,0001 Groupe F(2, 504)=0,85 p=0,5339 Temps X Groupe F(2, 504)=0,76 p=0,6034
	Jour 4	64 27,3 \pm 11,5	43 29,8 \pm 12,0	62 29,0 \pm 12,0	
	Jour 30	67 30,0 \pm 11,9	58 31,4 \pm 10,7	70 30,7 \pm 11,5	
	Jour 90	64 31,4 \pm 12,6	57 32,2 \pm 10,9	69 32,4 \pm 11,1	
ASTA situationnel	Pré-op	75 38,5 \pm 11,8	63 40,5 \pm 10,7	83 40,1 \pm 11,3	Temps F(2, 507)=4,75 p<0,0001 Groupe F(2, 507)=0,86 p=0,5255 Temps X Groupe F(2, 507)=0,41 p=0,8780
	Jour 4	62 37,9 \pm 10,7	44 40,3 \pm 9,6	64 40,3 \pm 10,8	
	Jour 30	68 32,0 \pm 9,5	58 32,6 \pm 9,9	70 32,8 \pm 9,3	
	Jour 90	68 31,7 \pm 11,1	57 31,3 \pm 10,6	69 32,0 \pm 11,2	
Index de symptômes psychiatriques	Pré-op	75 24,6 \pm 11,3	62 23,8 \pm 10,9	82 23,5 \pm 13,0	Temps F(2, 504)=5,4 p<0,0001 Groupe F(2, 504)=0,4 p=0,8799 Temps X Groupe F(2, 504)=0,422 p=0,8648
	Jour 4	61 26,7 \pm 15,0	44 29,4 \pm 16,6	64 27,7 \pm 14,1	
	Jour 30	68 20,8 \pm 12,5	58 19,1 \pm 10,9	70 18,8 \pm 10,3	
	Jour 90	62 19,6 \pm 14,2	57 19,4 \pm 12,2	69 18,3 \pm 12,9	

Les résultats obtenus auprès des patients ayant accepté l'évaluation psychométrique, (n=225), montrent une interaction significative entre les groupes et les moments de mesure pour le test grooved pegboard. Tel qu'indiqué au tableau 4.4.1, le score de ce test augmente au jour 4 et décroît par la suite. L'analyse des résultats montre que c'est au niveau du groupe MC-1, 750 mg/jour que cette interaction est significative. Ainsi, le groupe recevant la plus haute dose de MC-1 obtient des scores significativement plus bas au jour 90 que le groupe placebo.

Les résultats montrent aussi une amélioration des scores dans le temps pour tous les autres tests ($p < 0,0001$). Cependant, cette amélioration n'est pas liée au traitement reçu car il n'y a pas d'effet d'interaction statistiquement significatif temps X groupe, contrairement aux résultats obtenus au grooved pegboard.

CHAPITRE V

DISCUSSION

Cette étude posait comme hypothèses que la performance aux tests psychométriques des patients traités avec le médicament expérimental à une dose de 250 mg/jour et aussi à une dose de 750 mg/jour serait meilleure que celle offerte par le groupe ne recevant pas le traitement. Ces hypothèses sont partiellement confirmées. En effet, les résultats montrent que les patients traités à une dose de 250 mg/jour et à une dose de 750 mg/jour obtiennent une performance supérieure à celle des patients du groupe contrôle à l'échelle NIHSS et au MMSE. Les résultats montrent aussi que les patients qui reçoivent le traitement à une dose de 750 mg/jour ont un meilleur rendement que les patients du groupe placebo au grooved pegboard 3 mois après la chirurgie. Les résultats ne sont pas significatifs concernant l'ensemble des autres tests de la batterie de tests neuropsychologiques et psychologiques.

Les patients qui reçoivent le traitement et qui obtiennent, avant la chirurgie, un score indiquant un déficit léger à un test qui a pour objectif de détecter des troubles neurologiques (AVC) obtiennent des scores plus bas (donc meilleurs) que ceux obtenus par les patients du groupe contrôle 4 jours après la chirurgie (échelle NIHSS). Cette différence entre les scores obtenus par les patients des groupes expérimentaux et ceux du groupe contrôle est statistiquement significative pour les deux dosages utilisés. Notons que les patients expérimentaux de cette étude sont porteurs de facteurs de risque pouvant causer de la morbidité post-opératoire. Plusieurs études ont rapporté que l'existence de facteurs de risque comme par exemple souffrir de diabète ou d'hypertension (Ancelin, Roquefeuil et Ritchie, 2000; Gottesman et Wityk, 2006; Kadoi et Goto, 2006; Royter et al., 2005; van Dijk et al., 2008) et l'existence de déficits cognitifs avant la chirurgie seraient associés à la

détérioration cognitive observée après l'opération (Ernest et al., 2006; Millar, Asbury et Murray, 2001; Rankin et al., 2003; Rosengart et al., 2005; Silbert et al., 2007; Veliz-Reissmüller et al., 2007). Les résultats obtenus dans cette étude suggèrent donc que les patients qui ont des scores au niveau de base indiquant un déficit léger à l'échelle NIHSS sont ceux qui sembleraient le plus bénéficier des effets protecteurs du médicament à l'étude dans les jours suivant la chirurgie.

Les résultats obtenus au MMSE montrent une tendance similaire à celle observée pour l'échelle NIHSS. Les patients ayant des scores plus bas au niveau de base et qui reçoivent le traitement obtiennent des scores plus élevés 3 mois après la chirurgie. Il semble encore une fois que le médicament, qu'il soit administré à une dose plus faible ou plus élevée, favorise une meilleure performance des patients 3 mois après la chirurgie lorsqu'ils sont comparés à ceux du groupe contrôle. Notons que le MMSE n'est pas un test très sensible. Par exemple, la majorité des patients touchés par un trouble cognitif léger (MCI) y obtiennent un score normal (Gauthier et al., 2006). En contrepartie, un test plus sensible que le MMSE pour détecter ce trouble, le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), permet de classer correctement 90% des patients présentant un trouble cognitif léger alors que le MMSE ne le peut que dans 18% des cas (Nasreddine et al., 2005). Les patients qui obtiennent un score plus bas au niveau de base au MMSE pourraient donc être susceptibles d'être touchés par un possible trouble cognitif léger que le MMSE ne détecterait pas.

Symes et al. (2000) ont d'ailleurs noté que les déficits cognitifs que présentaient les patients décrits dans la littérature ressemblaient au trouble cognitif léger (MCI). Un outil comme le MoCA aurait pu nous aider à détecter de manière plus sensible ces patients. Toutefois, ce test était très peu connu au moment où nous avons conçu notre batterie et il n'existait pas d'études dans le domaine de la chirurgie cardiaque et des déficits cognitifs qui en découlent avec lesquelles il aurait été possible de comparer nos résultats. Enfin, une étude a montré que des patients touchés par un trouble

cognitif léger (MCI) et qui obtiennent au MMSE des scores variant entre 27 et 29 (donc normaux) présentaient des perturbations au niveau des activités instrumentales comme par exemple rédiger un chèque, préparer un repas équilibré ou encore se souvenir de ses rendez-vous (Tabert et al., 2002). Il est possible de penser que les patients qui obtiennent des scores plus bas au MMSE seraient possiblement affectés par un trouble cognitif léger et seraient ceux qui pourraient le plus profiter des effets neuroprotecteurs du MC-1.

L'examen des résultats obtenus au grooved pegboard montre que les patients du groupe recevant la dose la plus élevée du médicament obtiennent des scores plus bas que ceux du groupe contrôle 3 mois après la chirurgie. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Selnes et al. (2003 et 2005) même si un traitement est ici en jeu. Ces auteurs ont montré que des patients qui ont subi une chirurgie de pontage coronarien voient leur rendement amélioré au grooved pegboard 3 mois et 3 ans après la chirurgie. Il est néanmoins nécessaire d'examiner les tailles d'effet. Cet examen montre que la valeur obtenue pour le grooved pegboard est petite (c.f. d de Cohen=0.31, Appendice A). La taille d'effet représente la différence entre la valeur moyenne du groupe expérimental et celle du groupe placebo à la fin du traitement divisé par la moyenne des écart-types. Elle indique donc le gain éventuel du groupe expérimental par rapport au groupe placebo. Compte tenu de cette petite taille d'effet, il faudrait 168 sujets par groupe pour que les résultats soient significatifs à un seuil alpha de 0,05. Il serait coûteux de réaliser une telle démarche et la question de la pertinence clinique de cette différence demeure importante.

Nous aimerions quand même insister sur le fait que les résultats obtenus au grooved pegboard sont significatifs, ce qui indiquerait que le MC-1 a favorisé l'amélioration de la performance des patients à ce test. Le grooved pegboard est cependant le seul test de la batterie de tests neuropsychologiques dont les résultats sont significatifs. Il se pourrait que ce test, de par sa complexité au plan psychomoteur, se révèle plus

sensible que les autres tests de la batterie à détecter l'amélioration de la performance offerte par les patients. Néanmoins, d'autres tests de la batterie font eux aussi intervenir une composante psychomotrice. En effet, le test traçage de piste sous-tend des habiletés de coordination visuomotrice et le test substitution fait lui aussi intervenir de la psychomotricité. Nous sommes en droit de nous demander pourquoi nous n'avons pas obtenu de résultats significatifs à ces tests. L'examen des résultats relatifs au grooved pegboard nous amène à l'explication suivante. La comparaison du rendement des patients de cette étude aux normes cliniques disponibles pour le grooved pegboard montre que les scores moyens obtenus à ce test par les patients de cette étude sont déficitaires (à plus d'un écart-type) et ce, à tous les moments de mesure et peu importe le groupe auquel les patients appartiennent (placebo, 250 mg/jour, 750 mg/jour). De plus, l'examen des résultats relatifs aux autres tests neuropsychologiques (le rappel immédiat et différé d'une histoire du Rivermead, le test traçage de piste A et B, le test substitution de symboles et la tâche de fluidité verbale) révèle que les patients des 3 groupes obtiennent un rendement qui se situe dans la norme à tous les moments de mesure (pré-chirurgie, Jours 4, 30 et 90). Ceci pourrait expliquer pourquoi les résultats montrent que le MC-1 améliore la performance des patients au grooved pegboard alors qu'il semble ne pas avoir d'impact sur la performance des patients aux autres tests neuropsychologiques utilisés dans cette étude. Ainsi, le rendement des patients aux tests neuropsychologiques s'améliore au fil du temps mais les résultats suggèrent que ce progrès ne serait pas statistiquement attribuable aux effets du médicament expérimental (sauf pour le grooved pegboard). Comme il a été précédemment remarqué, le rendement des patients à ces épreuves se situe dans la norme aux quatre moments de mesure selon les valeurs de références cliniques. Il se pourrait donc que l'amélioration dans le temps de la performance des patients à ces autres tests ne soit pas assez importante pour que les analyses statistiques puissent détecter l'effet du MC-1.

Enfin, les résultats obtenus aux tests montrent que la performance des patients s'améliore 1 mois et 3 mois après la chirurgie de pontage coronarien. Ces résultats concordent avec ceux d'autres chercheurs qui ont rapporté que 3 mois après la chirurgie de pontage sous CEC, les patients obtiennent un rendement aux tests neuropsychologiques qui s'améliore comparativement à leur rendement avant la chirurgie (McKann et al., 2005). De plus, Selnes et al. (2005) ont montré que 3 mois après l'intervention, des patients opérés pour une chirurgie de pontage sous circulation extracorporelle obtiennent une performance significativement supérieure à celle offerte au niveau de base aux tests de psychomotricité, de mémoire verbale, de mémoire visuelle et d'attention.

Une des forces de cette étude est d'utiliser un devis de recherche où les patients sont randomisés à double insu dans chacun des groupes. Cette étude a aussi utilisé un groupe contrôle placebo permettant de déterminer si le médicament à l'étude a ou n'a pas d'effets neuroprotecteurs. Il s'agit également d'une étude multicentrique qui a permis de recruter un grand nombre de participants. La taille de l'échantillon constitue donc une autre force de cette étude. Enfin, cette étude a respecté le consensus de 1995 dans le choix des tests de base composant la batterie et elle s'est aussi inspirée des hypothèses les plus souvent invoquées dans la littérature pour sélectionner les autres tests de la batterie.

Cette étude comporte aussi des limites. Ainsi, nous avons deux groupes de patients qui reçoivent le traitement à raison de deux doses de MC-1, soit 250 mg et 750 mg par jour. Nous aurions désiré ne faire qu'un seul groupe en combinant les groupes recevant les deux posologies afin de comparer les résultats à ceux du groupe contrôle placebo. Cela n'a pas été possible puisque que la compagnie pharmaceutique subventionnant le projet à l'Institut de cardiologie de Montréal a refusé de faire des analyses statistiques portant sur la fusion des groupes 250 et 750 mg/jour. Le devis a toujours prévu de comparer les trois groupes séparément (placebo, 250 mg et 750

mg). De plus, nous n'avons pu avoir accès aux données sociodémographiques du sous-groupe de 225 patients qui ont accepté de participer à l'évaluation psychométrique. Nous sommes conscients de ces limites quant à la généralisation des résultats obtenus.

Nous pensons qu'éventuellement, il serait intéressant que d'autres types de patients puissent bénéficier des effets positifs du MC-1. En effet, nous croyons que de nombreux patients qui auront à subir une chirurgie de pontage coronarien et qui ne sont pas tous forcément porteurs de facteurs de risque élevés de présenter des déficits cognitifs post-opératoires pourraient eux aussi profiter de ce traitement. L'effet neuroprotecteur du MC-1 pourrait ainsi aider à préserver l'intégrité des fonctions cognitives de quiconque devant subir ce type de chirurgie.

Les résultats obtenus dans cette étude suggèrent toutefois que d'autres essais seront nécessaires afin de confirmer et/ou d'approfondir les résultats obtenus dans cette étude, notamment au plan neuropsychologique. Le devis a prévu de recruter des patients présentant des facteurs de risque élevés et qui pourraient subir des préjudices au niveau neurologique pendant et après la chirurgie de pontage. Nous pouvons penser que ces patients sont plus vulnérables que ceux qui ne présentent pas de facteurs de risque aussi importants. Nous tenons à souligner que ces patients sont presque toujours exclus des études portant sur les séquelles cognitives post-pontage alors qu'ils sont ceux qui pourraient peut être le plus bénéficier de moyen de protection tel le MC-1. Il serait donc important dans le futur de continuer d'inclure de tels patients dans les essais cliniques visant la réduction des atteintes cognitives à la suite d'une chirurgie de pontage coronarien.

CONCLUSION

Les résultats préliminaires de cette étude montrent que le MC-1 semble posséder des effets neuroprotecteurs chez des patients présentant des facteurs de risque importants et devant subir une chirurgie de pontage coronarien lorsque l'on compare leur rendement à celui offert par un groupe contrôle placebo. Plus en détail, les patients recevant l'une des deux doses du médicament voient leur rendement amélioré à une épreuve neurologique, l'échelle NIHSS et à une épreuve cognitive, le MMSE. Ces résultats sont pertinents et permettent d'identifier les patients qui seraient susceptibles de bénéficier le plus du traitement à l'étude. Aussi, les patients ayant bénéficié de la dose la plus élevée du traitement obtiennent un meilleur rendement, 3 mois après la chirurgie, au grooved pegboard, un test mesurant la vitesse psychomotrice et la dextérité motrice fine. Ces résultats confirment en partie les hypothèses de recherche puisque le médicament expérimental n'a pas significativement amélioré la performance des patients aux autres tests neuropsychologiques au plan statistique.

APPENDICE A

A.1	Tailles d'effet (d), puissance et nombre nécessaire de sujets.....	60
-----	--	----

A.1 Tailles d'effet (D), puissance et nombre nécessaire de sujets

(M1: groupe placebo; M2: groupe MC-1, 250 mg; M3: groupe MC-1, 750 mg)

Tests	Groupe Contrôle (\bar{X})	Groupe Expéri- mental (\bar{X})	Écart- type 1	Écart- type 2 ou 3	n 1 ^{er} Groupe	n 2 ^e Groupe	d	δ	n total nécessaire à 0,05 et Puissance à 80%	n par Groupe
Rivermead Immédiat	M1	M2								
Pré-op	6.4	7.2	2.8	3.2	77	65	0.27	1.59	441.00	220.50
Jour 4	7.1	7.7	3.2	2.4	64	45	0.21	1.12	682.95	341.48
Jour 30	7.1	8	2.9	3	67	58	0.31	1.71	336.93	168.46
Jour 90	8.1	9.1	3.5	3.7	64	57	0.28	1.53	406.43	203.21
	M1	M3								
Pré-op	6.4	7	2.8	3.2	77	83	0.20	1.26	784.00	392.00
Jour 4	7.1	7.8	3.2	3.2	64	64	0.22	1.24	655.36	327.68
Jour 30	7.1	7.9	2.9	3.2	67	70	0.26	1.54	455.82	227.91
Jour 90	8.1	8.3	3.5	3	64	69	0.06	0.35	8281.00	4140.50
Rivermead Différé	M1	M2								
Pré-op	5.4	6.6	2.9	3.4	77	65	0.38	2.27	216.09	108.05
Jour 4	6.2	6.4	2.9	3.3	63	44	0.06	0.33	7534.24	3767.12
Jour 30	6.4	7	3.3	3.7	67	58	0.17	0.96	1067.11	533.56
Jour 90	7.5	8.2	3.8	3.3	64	57	0.20	1.08	806.56	403.28
	M1	M3								
Pré-op	5.4	6.3	2.9	3.4	77	83	0.29	1.81	384.16	192.08
Jour 4	6.2	7.2	2.9	3.3	63	62	0.32	1.80	301.37	150.68
Jour 30	6.4	6.9	3.3	3.7	67	69	0.14	0.83	1536.64	768.32
Jour 90	7.5	7.7	3.8	3.3	64	69	0.06	0.32	9880.36	4940.18
Traçage A	M1	M2								
Pré-op	48.4	44.3	24	22.3	77	65	0.18	1.06	999.79	499.90
Jour 4	56.3	49.6	33.1	21.8	61	45	0.24	1.26	526.39	263.20
Jour 30	45.2	42.4	27.6	23.8	67	58	0.11	0.61	2641.96	1320.98
Jour 90	43.1	39.8	21.6	15.3	64	57	0.18	0.98	980.26	490.13
	M1	M3								
Pré-op	48.4	45.4	24	20.8	77	82	0.13	0.84	1748.35	874.18
Jour 4	56.3	47.5	33.1	22	61	63	0.32	1.78	307.36	153.68
Jour 30	45.2	40.4	27.6	19.4	67	68	0.20	1.19	751.67	375.84
Jour 90	43.1	39.1	21.6	13.9	64	69	0.23	1.30	617.52	308.76
Traçage B	M1	M2								
Pré-op	108.3	105.1	37.5	50.9	77	65	0.07	0.43	5983.02	2991.51
Jour 4	123.2	121.4	54.6	52.6	61	44	0.03	0.17	27807.42	13903.71
Jour 30	103.8	96.2	55	49.4	67	58	0.15	0.81	1479.41	739.71
Jour 90	107	93.2	59.6	43.7	64	57	0.27	1.47	439.30	219.65
	M1	M3								
Pré-op	108.3	102.3	37.5	54.7	77	81	0.13	0.82	1851.29	925.65
Jour 4	123.2	109.3	54.6	52.6	61	63	0.26	1.44	466.31	233.16
Jour 30	103.8	94.7	55	45.9	67	68	0.18	1.05	963.86	481.93
Jour 90	107	86.7	59.6	46.1	64	69	0.38	2.21	212.56	106.28

Tests	Groupe Contrôle (\bar{X})	Groupe Expéri- mental (\bar{X})	Écart- type 1	Écart- type 2 ou 3	n 1 ^{er} Groupe	n 2 ^e Groupe	d	δ	n total nécessaire à 0,05 et Puissance à 80 %	n par Groupe
Groove pegboard	M1	M2								
Pré-op	131.5	130.2	36.8	48.7	76	63	0.03	0.18	33912.64	16956.32
Jour 4	153.8	165.2	65.6	106.9	61	42	0.13	0.67	1795.08	897.54
Jour 30	129.9	120.4	45.5	36.1	66	58	0.23	1.30	578.43	289.21
Jour 90	123.8	119.5	42	34.4	64	57	0.11	0.62	2474.95	1237.47
	M1	M3								
Pré-op	131.5	132.1	36.8	36.3	76	81	0.02	0.10	116371.95	58185.98
Jour 4	153.8	142.3	65.6	44.3	61	63	0.21	1.17	716.00	358.00
Jour 30	129.9	119.6	45.5	32.1	66	69	0.27	1.54	445.01	222.50
Jour 90	123.8	113.5	42	25.5	64	69	0.31	1.76	336.70	168.35
Substitution	M1	M2								
Pré-op	48.4	50.1	17.6	16.9	76	64	0.10	0.58	3228.91	1614.46
Jour 4	39.9	42.1	14.6	17.6	61	44	0.14	0.70	1679.51	839.75
Jour 30	51.5	54.2	16.1	20.4	65	58	0.15	0.82	1432.76	716.38
Jour 90	54.2	58.8	18.4	20.8	64	57	0.23	1.29	569.34	284.67
	M1	M3								
Pré-op	48.4	49.8	17.6	17	76	81	0.08	0.51	4788.64	2394.32
Jour 4	39.9	44.7	14.6	16.6	61	62	0.31	1.71	331.24	165.62
Jour 30	51.5	54.6	16.1	17.4	65	70	0.19	1.08	915.55	457.78
Jour 90	54.2	57	18.4	17.5	64	69	0.16	0.90	1288.81	644.41
Fluidité verbale	M1	M2								
Pré-op	29.2	31.6	10.7	11.8	76	64	0.21	1.26	689.06	344.53
Jour 4	27.3	29.8	11.5	12	64	43	0.21	1.10	692.74	346.37
Jour 30	30	31.4	11.9	10.7	67	58	0.12	0.69	2043.04	1021.52
Jour 90	31.4	32.2	12.6	10.9	64	57	0.07	0.37	6765.06	3382.53
	M1	M3								
Pré-op	29.2	29.3	10.7	10.9	76	82	0.01	0.06	365783.04	182891.52
Jour 4	27.3	29	11.5	12	64	62	0.14	0.81	1498.15	749.07
Jour 30	30	30.7	11.9	11.5	67	70	0.06	0.35	8760.96	4380.48
Jour 90	31.4	32.4	12.6	11.1	64	69	0.08	0.49	4403.65	2201.82

RÉFÉRENCES

- Ahlgren, E., et C. Arén. 1998. «Cerebral complications after coronary artery bypass and heart valve surgery: Risk factors and onset of symptoms». *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 12, no 3, p. 270-273.
- Ancelin, M. L., G. De Roquefeuil et K. Ritchie. 2000. «Anesthésie et troubles cognitifs post-opératoires chez le sujet âgé: état des connaissances cliniques et épidémiologiques». *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, vol. 48, no 5, p. 459-472.
- Andrew, M. J., R. A. Baker, A. C. Kneebone et J. L. Knight. 1998. «Neuropsychological dysfunction after minimally invasive direct coronary artery bypass grafting». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 66, no5, p. 1611-1617.
- Arrowsmith, J. E., H. P. Grocott, J. G. Reves et M. F. Newman. 2000. «Central nervous system complications of cardiac surgery». *British Journal of Anaesthesia*, vol. 84, no 3, p. 378-393.
- Baba, T., T. Goto, K. Maekawa, A. Ito, A. Yoshitake et T. Koshiji. 2007. «Early neuropsychological dysfunction in elderly high-risk patients after on-pump and off-pump coronary bypass surgery». *Journal of anesthesia*, vol. 21, no 4, p. 452-458.
- Blumenthal, J. A., E. P. Mahanna, D. J. Madden., W. D. White, N. D. Croughwell et M. F. Newman. 1995. «Methodological issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 59, no 5, p. 1345-1350.
- Bokeriia, L. A., E. Z. Golukhova, N. Y. Breskina, A. G. Polunina, D. M. Davydov, A. V. Begachev et S. N. Kazanovskaya. 2007. «Asymmetric cerebral embolic load and postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery». *Cerebrovascular Diseases*, vol. 23, no 1, p. 50-56.
- Borger, M. A., C. M. Peniston, R. D. Weisel, M. Vasiliou, R. E. A. Green et C. M. Feindel. 2001. «Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: Effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions». *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 121, no 4, p. 743-749.

- Bowles, B. J., J. D. Lee, C. R. Dang, S. N. Taoka, E. W. Johnson, E. M. Lau et K. Nekomoto. 2001. «Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results». *Chest*, vol. 119, no 1, p. 25-30.
- Boyer, R., M. Prévaille, G. Légaré et P. Valois. 1993. «La détresse psychologique dans la population du Québec non institutionnalisée: résultats normatifs de l'enquête Santé Québec». *Revue Canadienne de Psychiatrie*, vol. 38 (juin), p. 339-343.
- Bronster, D. J. 2006. «Neurologic complications of cardiac surgery: current concepts and recent advances». *Current cardiology reports*, vol. 8, no 1, p. 9-16.
- Brott, T., H. P. Adams Jr., C. Olinger, J. R. Marler, W. G. Barsan, J. Biller, J. Spilker, R. Holleran, R. Eberle, V. Hertzberg, M. Rorick, C. J. Moomaw et M. Walker. 1989. «Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale». *Stroke*, vol. 20, no 7, p. 964-970.
- Bruce, K., J. A. Smith, G. Yelland et S. Robinson. 2008. «The impact of cardiac surgery on cognition». *Stress and Health*, vol. 24, p. 249-266.
- Cockrell, J. R. et M. F. Folstein. 1988. «Mini Mental State Examination (MMSE)». *Psychopharmacologie bulletin*, vol. 24, no 4, p. 689-692.
- Cartier, R. 2004. «Évolution de la chirurgie coronaire». Récupéré le 1 mars 2008 de <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=23806>
Revue médicale suisse, no 2483.
- De Smet, J.-M. 2008. «Circulation extra-corporelle». Récupéré le 1 mars 2008 de <http://www.ulb.ac.be/erasme>
Site web de l'Hôpital Erasme, Service de chirurgie cardiaque, section historique.
- Degirmenci, B., H. Durak, O. Karabay, E. Derebek, M. Yilmaz, E. Ozbilek et O. Oto. 1998. «The effect of coronary artery bypass surgery on brain perfusion». *Journal of nuclear medicine*, vol. 39, no 4, p. 587-591.
- Diegeler, A., R. Hirsch, F. Schneider, L. O. Schilling, V. Falk, T. Rauch et F. W. Mohr. 2000. «Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 69, no 4, p. 1162-1166.
- Edmonds, H. L., et A. Sehic. 1998. «Low cerebrovenous oxygen saturation predicts disorientation». *Anesthesiology*, vol. 89, p. A-941.

- Ernest, C. S., B. M. Murphy, M. U. Worcester, R. O. Higgins, P. C. Elliot, A. J. Goble, M. R. Le Grande, N. Genardini et J. Tatoulis. 2006. «Cognitive function in candidates for coronary artery bypass graft surgery». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 82, no 3, p. 812-818.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein et P. R. McHugh 1975. «Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician». *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12, no 3, p. 189-198.
- Fondation des maladies du cœur du Canada. 2000. *Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada 2000*. Ottawa: Fondation des maladies du cœur du Canada, 109 p.
- _____. 2003. *Le fardeau croissant des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada 2003*. Ottawa : Fondation des maladies du cœur du Canada, 75 p.
- _____. 2007. «Au cœur de la recherche». *Perspectives. Bulletin de recherche de la Fondation des maladies du cœur*, automne 2007, p. 1.
- Franzen, M. D., D. E. Robbins et R. F. Sawicki. 2000. *Reliability and validity in neuropsychological assessment, Second Edition*. New York: Plenum Press.
- Friday, G., F. Sutter, A. Curtin, E. Kenton, B. Caplan, A. Siddiqui et S. Goldman,. 2005. «Brain magnetic resonance imaging abnormalities following off-pump cardiac surgery». *Heart Surgery Forum*, vol. 8, no 2, p. E105-109.
- Gill, R., et J. M. Murkin. 1996. «Neuropsychologic dysfunction after cardiac surgery: What is the problem?». *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 10, no 1, p. 91-98.
- Goldstein, L. B. et G. P. Samsa. 1997. «Reliability of the National Institute of Health Stroke Scale». *Stroke*, vol. 28, p. 307-310.
- Gottesman, R. F., et R. J. Wityk. 2006. «Brain injury from cardiac bypass procedures». *Seminars in Neurology*, vol. 26, no 4, 432-439.
- _____, A. E. Hillis, M. A. Grega, L. M. Jr Borowicz, O. A. Selnes, W. A. Baumgartner et G. M. Mckhann. 2007. «Early postoperative cognitive dysfunction and blood pressure during coronary artery bypass graft operation». *Archives of neurology*, vol. 64, no 8, p. 1111-1114.

- Harrison, M. J. G. 1995. «Neurologic complications of coronary artery bypass grafting: diffuse or focal ischemia?». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 59, no 5, p. 1356-1358.
- Ilfeld, F. W. 1976. «Further validation of a psychiatric symptom index in a normal population». *Psychological Reports*, vol. 39, no 3, p. 1215-1228.
- Ille, R., T. Lahousen, S. Schweiger, P. Hofmann et H. P. Kapfhammer. 2007. «Influence of patient-related and surgery-related risk factors on cognitive performance, emotional state, and convalescence after cardiac surgery». *Cardiovascular revascularization medicine*, vol. 8, no 3, p. 166-169.
- Kadoi, Y, et F. Goto. «Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery». 2006. *Surgery Today*, vol. 36, no 12, p. 1053-1057.
- Kanbak, M., F. Saricaoglu, S. B. Akinci, H. Balci, B. Celebioglu et U. Aypar. 2007. «The effects of isoflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: a pilot study». *The hearth surgery forum*, vol. 10, no 1, p.E36-41.
- Keith, J. R., A. E. Puente, H. F. Marks Jr., K.L. Malcolmson, S. Tartt et A. E. Coleman. 2002. «Assessing postoperative cognitive change after cardiopulmonary bypass surgery». *Neuropsychology*, vol. 16, no 3, p. 411-439421.
- Landry, M. 1973. *La fidélité et la validité de l'adaptation française d'un questionnaire d'anxiété*. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 99 p.
- Lezak, M. D., D. B. Howieson, D. W. Loring, H. J. Hannay et J. S. Fisher. 2004. *Neuropsychological Assessment, Fourth Edition*. New York: Oxford University Press.
- Mack, M. J. 2000. «Pro: beating-heart surgery for coronary revascularization: is it the most important developement since the introduction of the heart-lung machine?». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 70, no 5, p. 1774-1778.
- Malheiros, S. M. F., S. M. D. Brucki, A. A. Gabbai, P. H. F. Bertolucci, Y. Juliano, A. C. Carvalho et E. Buffolo. 1995. «Neurological outcome in coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass». *Acta Neurologica Sandinavica*, vol. 92, no 3, p. 256-260.

- McKhann, G. M., M. A. Grega, L. M. Borowicz Jr., M. M. Bailey, S. J. E. Barry, S. L. Zeger, W. A. Baumgartner et O. A. Selnes. 2005. «Is there cognitive decline 1 year after CABG?». *Neurology*, vol. 65, no 1, p. 991-999.
- Millar, K., A. J. Asbury et G. D. Murray. 2001. «Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery». *British Journal of Anaesthesia*, vol. 86, no 1, p. 63-67.
- Mills, S. A. 1995. «Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 59, no 5, p. 1296-1299.
- Mitrushina, M. N., K. B. Boone et L. F. D'Elia. 1999. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Moody, D. M., W. R. Brown, V. R. Challa, D. A. Stump, D. M. Reboussin et C. Legault. 1995. «Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 59, no 5, p. 1304-1307.
- Murkin, J. M., S. P. Newman, D. A. Stump et J. A. Blumenthal, J.A. 1995. «Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 59, no 5, p. 1289-1295.
- _____, 1999. «Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery». *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol 13, no 4, supplément 1, p. 12-17; discussion, p. 36-37.
- _____, W. D. Boyd, S. Ganapathy, S. J. Adams et R. C. Peterson. 1999. «Beating heart surgery: why expect less central nervous system morbidity?». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 68, no 4, p. 1498-1501.
- Nasreddine, Z. S., N. A., Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J. L. Cummings et H. Chertkow. 2005. «The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment». *Journal of American Geriatric Society*, vol. 53, p. 695-699.
<http://www.mocatest.org/>
- Newman, M. F., J. L. Kirchner, B. Phillips-Bute, V. Gaver, H. Grocott, R. H. Jones, D. B. Mark, J. G. Reves et J. A. Blumenthal. 2001. «Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery». *New England Journal of Medicine*, vol. 34, no 6, p. 395-402.

- Newman, S. P. 1995. «Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 59, no 5, p. 1351-1355.
- Raja, P. V., J. A. Blumenthal, J.A. et P. M. Doraiswamy. 2004. «Cognitive deficits following coronary artery bypass grafting: prevalence, prognosis, and therapeutic strategies». *CNS spectrums*, vol. 9, no 10, p. 763-772.
- Rankin, K. P., S. Kochamba, K. B. Boone, D. B. Petitti et J. G. Buckwalter. 2003. «Presurgical cognitive deficits in patients receiving coronary artery bypass graft surgery». *Journal of International Neuropsychological Society*, vol. 9, no 6, 913-924.
- Reitan, R. M., et D. Wolfson. 1993. *The Halsted-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation, second edition*. Tucson, Arizona: Neuropsychology Press.
- Rosengart, T. K., J. Sweet, E. B. Finnin, P. Wolfe, J. Cashy, E. Hahn, J. Marymont et T. Sanborn. 2005. «Neurocognitive functioning in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery or percutaneous coronary intervention: evidence of impairment before intervention compared with normal controls». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 80, no 4, p. 1327-1334.
- Royter, V., N. Bornstein et D. Russel. 2005. «Coronary artery bypass grafting (CABG) and cognitive decline: a review». *Journal of Neurological Science*, vol. 229-230, p. 65-67.
- Russell, D., et N. Bornstein. 2005. «Methods of detecting potential causes of vascular cognitive impairment after coronary artery bypass grafting». *Journal of Neurological Science*, vol. 229-230, p. 69-73.
- Selnes, O. A., M. A. Goldsborough, L. M. Borowicz, C. Enger, S. A. Quaskey et G. M. McKhann. 1999. «Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 67, no 6, p. 1669-1676.
- _____, M. A. Grega, L. M. Borowicz Jr, R. M. Royall, G. M. McKhann et W. A. Baumgartner. 2003. «Cognitive change with coronary artery: a prospective study of coronary artery bypass patients and nonsurgical controls». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 75, p. 1377-1384.

- _____, M. A. Grega, L. M. Borowicz Jr., S. Barry, S. Zeger, W. A. Baumgartner et G. M. McKhann. 2005. «Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: A comparison of on-pump coronary artery bypass graft surgery and nonsurgical controls». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 79, p. 1201-1209.
- _____, G. M. McKhann, L. M. Borowicz et M. A. Grega. 2006. «Cognitive and neurobehavioral dysfunction after cardiac bypass procedures». *Neurologic Clinics*, vol. 24, no 1, p. 133-145.
- _____, M. A. Grega, M. M. Bailey, L. Pham, S. Zeger, W. A. Baumgartner et G. M. McKhann. 2007. «Neurocognitive outcomes 3 years after coronary artery bypass graft surgery: a controlled study». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 84, no 6, p. 1885-1896.
- Silbert, B. S., D. A. Scott, L. A. Evered, M. S. Lewis et P. T. Maruff. 2007. «Preexisting cognitive impairment in patients scheduled for elective coronary artery bypass graft surgery». *Anesthesia and Analgesia*, vol. 104, no 5, p. 1023-1028.
- Spielberger, C. D., R. L. Gorsuch et R. E. Lushene. 1970. *State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, California: Consulting Psychologist Press.
- Spren, O., et E. Strauss. 1998. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary, second edition*. New York: Oxford University Press.
- Stamou, S. C., et P. J. Corso. 2001. «Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass in high-risk patients: a route to the future». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 71, no 3, p. 1056-1061.
- Stroobant, N., G. Van Nooten, Y. Van Belleghem et G. Vingerhoets. 2005. «Relation between neurocognitive impairment, embolic load, and cerebrovascular reactivity following on- and off-pump coronary artery bypass grafting». *Chest*, vol. 127, no 6, p. 1967-1976.
- Stump, D. A. 1995. «Selection and clinical significance of neuropsychologic tests». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 59, no 5, p. 1340-1344.
- Sylvris, S., C. Levi, G. Matalanis, A. Rosalion, B. F. Buxton, A. Mitchell, G. Fitt, D. B. Harberts, M. M. Saling et A. M. Tonkin. 1998. «Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 66, no 5, p. 1674-1678.

- Symes, E., P. Maruff, A. Ajani et J. Currie. 2000. «Issues associated with the identification of cognitive change following coronary artery bypass grafting». *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, vol. 34, no 5, p. 770-784.
- Szalma, I., L. Kardos, G. Horvath, E. Nyitrai, Z. Tordai et L. Csiba. 2006. «Piracetam prevents cognitive decline in coronary artery bypass: a randomized trial versus placebo». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 82, no 4, p. 1430-1435.
- Tabert, M.H., S. M., Albert, L. Borukhova-Milov, Y. Camacho, G. Pelton, X. Liu, Y. Stern et D.P. Devanand. 2002. «Functional deficits in patients with mild cognitive impairment. Prediction of AD». *Neurology*; vol. 58, p. 758-64.
- Taggart, D. P., S. M. Browne, P. W. Halligan et D. T. Wade. 1999. «Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations?». *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 118, no 3, p. 414-421.
- Trites, R.L. 1977. *Neuropsychological Test Manual*. Ottawa, Ontario, Canada: Royal Ottawa Hospitals.
- Uebelhack, R., K. Vohs, M. Zytowski, H. J. Schewe, C. Koch et W. Konertz. 2003. «Effect of piracetam on cognitive performance in patients undergoing bypass surgery». *Pharmacopsychiatry*, vol. 36, no 3, p. 89-93.
- van Dijk, D., A. M. A. Keizer, J. C. Diephuis, C. Durand, L. J. Vos et R. Hijman. 2000. «Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review». *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 120, no 4, p. 632-639.
- _____, D., E. W. Jansen, R. Hijman, H. A. P. Nierich, J. C. Diephuis, E. K. G. Moons, D. E. Grobbee, J. R. Lahpor, C. Borst, A. M. Keizer, H. M. Nathoe, D. E. Grobbee, P. P. De Jaegere et C. J. Kalkman. 2002. «Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft: A randomized trial». *JAMA*, vol. 287, no 11, p. 1405-1412.
- _____, D., M. Spoor, R. Hijman, H. M. Nathoe, C. Borst, E. W. L. Jansen, D. E. Grobbee, P. P. T. de Jaegere et C. J. Kalkman. 2007. «Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery». *JAMA*, vol. 297, no 7, p. 701-708.
- _____, D., K. G. M. Moons, H. M. Nathoe, E. H. L. van Aarnhem, C. Borst, A. M. A. Keizer, C. J. Kalkman et R. Hijman. 2008. «Cognitive outcomes five year

- after not undergoing coronary artery bypass graft surgery». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 84, no 1, p. 60-64.
- Veliz-Reissmüller, G., T. H. Agüero, J. van der Linden, D. Lindblom et J. M. Eriksdotter. 2007. «Pre-operative mild cognitive dysfunction predicts risk for post-operative delirium after elective cardiac surgery». *Aging clinical and experimental research*, vol. 19, no 3, p. 172-177.
- Venn, G. E., R. L. Patel et D. J. Chambers. 1995. «Cardiopulmonary bypass: perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 59, no 5, p. 1331-1335.
- Wandschneider, W., M. Thalmann, E. Trampitsch, G. Ziervogel et G. Kobinia. 2000. «Off-pump coronary bypass operations. Significantly reduce S100 release: an indicator for less cerebral damage?». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 70, no 5, p. 1577-1579.
- Wechsler, D. 1997. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.
- Westaby, S., K. Saatvedt, S. White, T. Katsumata, W. van Oeveren et P.W. Halligan. 2001. «Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass?». *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 71, no 2, p. 667-672.
- Wiertlewski, S. et B. Guillon. 2002. «Neurological complications of cardiac surgery». *Sang, Thrombose, Vaisseaux*, vol. 14, no 3, p. 141-146.
- Wilson, B. A., J. Cockburn et A. Baddeley. 1991. *The Rivermead Behavioural Memory Test*. (Seconde édition). Angleterre: Thames Valley Test Company.
- Yao, F. S. F., C. C. Tseng, R.R. Trifiletti, B. A. Crockett et O. W. Isom. 2000. «Low preoperative cerebral oxygen saturation is associated with postoperative frontal lobe and cognitive dysfunction and prolonged ICU and hospital stays». *Anesthesia and Analgesia*, 90: SCA30.
- Yin, Y. Q., A. L. Luo, X. Y. Guo, L. H. Li et Y. G. Huang. 2007. «Postoperative neuropsychological change and its underlying mechanism in patients undergoing coronary artery bypass grafting». *Chinese Medical Journal*, vol. 120, no 22, p. 1951-1957.

Zimpfer, D., M. Czerny, F. Vogt, P. Schuch, L. Kramer, E. Wolner et M. Grimm.
2004. «Neurocognitive deficit following coronary artery bypass grafting: a
prospective study of surgical patients and nonsurgical controls». *Annals of
Thoracic Surgery*, vol. 78, no 2, p. 513-519.